



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Scienze Veterinarie

Corso di Laurea Specialistica in Medicina Veterinaria

**Alterazioni del sodio e del potassio in corso di CKD e AKI del  
cane e del gatto: valutazione retrospettiva dal 2010 al 2016**

Relatore:

Prof.ssa Grazia Guidi

Candidato:

Michele Freuli

Correlatore:

Dott.ssa Ilaria Lippi

*ANNO ACCADEMICO 2015-2016*

# INDICE

<b>RIASSUNTO E ABSTRACT</b>	5
<b>PREMESSA</b>	7
<b>PARTE GENERALE</b>	
<b>CAP.1 INTRODUZIONE</b>	10
1.1 Panoramica sulle funzioni del rene	10
<b>CAP.2 FISIOLOGIA RENALE</b>	11
2.1 Il rene come organo emuntore	11
2.2 Frazioni anatomiche deputate alla formazione di urina	12
2.2.1 Il corpuscolo renale	12
2.2.2 Tubulo contorto prossimale	15
2.2.3 Ansa di Henle	18
2.2.4 Tubulo contorto distale	20
2.2.5 Il dotto collettore	20
2.3 Regolazione dell'omeostasi	21
2.3.1 Regolazione del volume sanguigno	21
2.3.2 Regolazione della pressione arteriosa sistemica	22
2.3.3 Equilibrio acido-base	22
2.3.4 Regolazione della concentrazione plasmatica di elettroliti	24
2.4 Funzioni endocrine del rene	27
2.4.1 L'eritropoietina	27
2.4.2 Il RAAS	27
2.4.3 La vitamina D3 (calcitriolo)	28
<b>CAP.3 LA STADIAZIONE IRIS</b>	29
3.1 I diversi stadi IRIS	29
3.1.1 Selezione dei pazienti da stadiare	30
3.1.2 Classificazione dei pazienti sulla base della creatinina plasmatica	31

3.1.3 Classificazione sulla base della proteinuria	33
3.1.4 Classificazione basata sulla pressione arteriosa sistemica	34
3.2 La stadiazione nei pazienti con AKI	35
<b>CAP.4 IL SODIO</b>	39
4.1 Omeostasi del sodio a livello renale	39
4.2 Meccanismi che condizionano l'escrezione del sodio	40
4.3 Iponatremia	42
4.3.1 Sintomatologia	45
4.4 Ipernatremia	45
4.4.1 Sintomatologia	47
<b>CAP.5 IL POTASSIO</b>	48
5.1 Meccanismi che regolano l'equilibrio del potassio	48
5.2 Regolazione renale del potassio	49
5.3 Fattori che influenzano l'escrezione renale di potassio	50
5.4 Ipokaliemia	52
5.4.1 Sintomatologia	53
5.5 Iperkaliemia	54
5.5.1 Sintomatologia	57
<b>CAP.6 COMPORTAMENTO DEL SODIO E DEL POTASSIO IN CORSO DI AKI E CKD</b>	59
6.1 Variazioni del potassio in corso di AKI	59
6.2 Variazioni del sodio in corso di AKI	59
6.3 Variazioni del potassio in corso di CKD	60
6.4 Variazioni del sodio in corso di CKD	61
<b>PARTE SPERIMENTALE</b>	
<b>CAP.7 SCOPO DEL LAVORO</b>	64
<b>CAP.8 MATERIALI E METODI</b>	65

<b>CAP.9 RISULTATI E DISCUSSIONE</b>	68
9.1 Cani affetti da CKD	68
9.1.1 Segnalamento dei soggetti malati	68
9.1.2 Suddivisione dei pazienti malati seguendo la classificazione IRIS	70
9.1.3 Analisi statistiche	71
9.2 Gatti affetti da CKD	80
9.2.1 Segnalamento dei soggetti malati	80
9.2.2 Suddivisione dei pazienti seguendo la classificazione IRIS	82
9.2.3 Analisi statistiche	83
9.3 Cani affetti da AKI	91
9.3.1 Segnalamento dei pazienti	91
9.3.2 Suddivisione dei pazienti seguendo la classificazione IRIS	93
9.3.3 Analisi statistiche	94
<b>CAPITOLO.10 CONCLUSIONI</b>	103
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	104
<b>RINGRAZIAMENTI</b>	109

## RIASSUNTO

**Parole chiave:** elettroliti, compromissione renale, piccoli animali, kaliemia, natremia

I reni svolgono numerose funzioni tra le quali, preponderante, è il mantenimento dell'omeostasi all'interno dell'organismo.

In corso di danno renale acuto (AKI) e di insufficienza renale cronica (CKD), a causa della ridotta funzionalità d'organo, la capacità del rene di assolvere alle sue funzioni regolatrici può risultare compromessa e, per tale motivo, non è infrequente riscontrare alterazioni a carico dell'omeostasi del sodio e del potassio.

**Scopo:** valutazione retrospettiva delle alterazioni del sodio, del potassio e del loro rapporto in dipendenza dello stadio IRIS di appartenenza in pazienti di specie canina e felina che soffrono di CKD e in cani affetti da AKI, al fine di rilevare se ci sia un'eventuale correlazione tra i valori ematici di questi cationi e la gravità della patologia renale.

**Materiali e metodi:** Lo studio è stato effettuato su una popolazione di 1104 cani e 492 gatti affetti da CKD e su 116 cani affetti da AKI. Sono stati recuperati dal database dell'ospedale didattico i valori ematici della creatinina, del sodio, del potassio e del rapporto Na/K. Sulla base dei valori di creatininemia, i pazienti sono stati suddivisi secondo la classificazione IRIS, nei 4 stadi per la CKD e nei 5 gradi per l'AKI.

**Risultati:** per la CKD, lo studio effettuato sui cani ha mostrato che esiste una differenza statisticamente significativa tra i valori mediani del sodio nei 4 stadi IRIS ( $P < 0,0001$ ) che sono risultati essere più bassi nello stadio I per poi raggiungere un picco nello stadio II e riabbassarsi fino allo stadio IV. Stesso andamento ha il numero dei pazienti iponatremici che tende ad aumentare con l'aggravarsi della patologia. Per quanto riguarda il potassio, i valori mediani ( $P < 0,0001$ ) così come il numero dei pazienti iperkaliemici sono risultati aumentare con l'aggravarsi della condizione patologica e, nello stadio IRIS I, è stata riscontrata una notevole percentuale di pazienti ipokaliemici. La prevalenza maggiore rimane, tuttavia, per i soggetti normokaliemici in tutti gli stadi IRIS. Lo studio dei gatti affetti da CKD ha mostrato che il comportamento dei valori mediani del sodio ( $P = 0,00049$ ) e della prevalenza dei pazienti iponatremici segue similmente quanto riscontrato nei cani. L'andamento del potassio, invece, ha mostrato che aumentano, in percentuale, i pazienti iperkaliemici con l'aggravarsi della patologia ma che questi superano i soggetti ipokaliemici solo nello stadio IRIS IV, mentre nello stadio III si ha la massima percentuale dei pazienti ipokaliemici. Nei cani con AKI non è stata mostrata differenza statisticamente significativa tra i valori mediani del sodio nei vari stadi IRIS ( $P = 0,4474$ ) sebbene il numero dei pazienti ipo e ipernatremici aumenti nei gradi più elevati. Per quanto riguarda il potassio, invece, esiste differenza statisticamente significativa tra i valori mediani ( $P = 0,0267$ ) e tende ad aumentare il numero dei pazienti iperkaliemici a discapito di quello degli ipokaliemici nei gradi più elevati di AKI.

**Conclusioni:** lo studio ha evidenziato che nella coorte di pazienti considerata, in corso di CKD, si assiste ad alterazioni significative delle concentrazioni sieriche sia di sodio che di potassio. Nei pazienti affetti da AKI, invece, si riscontrano alterazioni statisticamente significative delle sole concentrazioni sieriche di potassio, mentre non si riscontrano modificazioni significative delle concentrazioni del sodio.

## **ABSTRACT**

**Keywords:** electrolytes, renal impairment, small animals, kalemia, natremia

*Kidneys perform a lot of functions among which the maintenance of the homeostasis within the body is preponderant.*

*During AKI and CKD, due to reduction in organ functionality, renal ability could be compromised to carry out its function and, as a result, is not uncommon to find alterations in homeostasis of sodium and potassium.*

**Objective:** *retrospective evaluation about alterations in sodium, potassium and their ratio relative to IRIS stage in dogs and cats with CKD and dogs with AKI, in order to find a possible correlation between these cations hematological values and the seriousness of the illness.*

**Materials and Methods:** *this study was carried out on a population of 1104 dogs and 492 cats suffering CKD and 116 dogs with AKI. Hematological values of creatinine, sodium, potassium and their ratio have been taken from veterinary hospital database. According to creatinine value, patients have been classified into the 4 IRIS stages for CKD and into the 5 degrees for AKI.*

**Results:** *In CKD dogs, the study has shown a significant statistical difference between median values of sodium hematological concentration in the 4 IRIS stages ( $P < 0,0001$ ), which turn out to be lower in stage I, reaches a peak in stage II and then decrease from this to stage IV. The result is the same in hyponatremic patients and the number tends to be higher according to the seriousness of the illness. As for potassium values, medians one ( $P < 0,0001$ ) such as the number of hyperkalemic patients tend to be higher according to the seriousness of the illness. In IRIS stage I, we found a high percentage of hypokalemic patients. However, the higher percentage is, for normokalemic dogs in all IRIS stages. Considering cats in CKD the study has shown that sodium median values ( $P = 0,00049$ ) and the prevalence of hyponatremic patients follow similarly the dogs trend. On the contrary, potassium trend has shown an increase in hyperkalemic patients, according to disease severity, but their percentage exceed hypokalemic one only in stage IV, while in stage III there is maximum percentage of hypokalemic patients. In AKI dogs, the study hasn't shown a significant statistical difference between sodium median values in IRIS stages ( $P = 0,4474$ ), although the number of hypo and hypernatremic patients increases in the highest degrees. Concerning potassium median values, we find significant statistical difference between them ( $P = 0,0267$ ). Consequently, the number of hyperkalemic patients increases to the detriment of hypokalemic one in the highest AKI degrees.*

**Conclusions:** *the study shows that in these CKD patients, there are significant alterations in sodium and potassium serum concentrations. By contrast in AKI patients there is statistical significative difference only in potassium serum concentrations, while there aren't significative modifications in sodium concentrations.*

## PREMESSA

L'insufficienza renale acuta (IRA o AKI – Acute Renal Injury) è una condizione associata ad un insulto a carico del rene che comporta un grave accumulo di tossine uremiche e un'alterazione rapida delle sue capacità omeostatiche e filtratorie. (7) (31) Questo stato è potenzialmente reversibile a condizione che venga individuata e curata la causa scatenante; nel caso in cui ciò non si verifichi, essa può sfociare in insufficienza renale cronica.

Con il termine “insufficienza renale cronica” (IRC o CKD – Chronic Kidney Disease) si intende una condizione patologica caratterizzata dalla perdita strutturale e/o funzionale di uno o di entrambi i reni, dovuta ad un processo prolungato e progressivo che prosegue da più di tre mesi. La maggior parte delle CKD sono irreversibili ma, nonostante questo, i pazienti affetti spesso non manifestano una sintomatologia evidente e covano la condizione per mesi o addirittura anni; merito della grande riserva funzionale che hanno i reni, grazie ai loro nefroni residui. L'evoluzione di questa patologia, difatti, porta generalmente a una riduzione continua della capacità dell'organo di adempiere alla propria funzione emuntrice, ma può capitare che essa, compromessa, rimanga stabile per un certo periodo di tempo per poi precipitare improvvisamente. Interessante è sottolineare come il gatto possa costituire un'eccezione a questo andamento; infatti, alcuni felini rimangono stabili per anni per poi morire di altre patologie prima che la CKD diventi terminale. L'insorgenza della patologia si può verificare nel cane e nel gatto indipendentemente dall'età ma statisticamente è più frequente nel paziente geriatrico. (4) (37)

Per meglio capire quale sia l'intervento dei reni nel mantenimento dell'omeostasi di varie sostanze, è utile fare una premessa. I fluidi corporei sono suddivisibili in 2 compartimenti principali:

Il fluido extracellulare (ECF – ExtraCellular Fluid)

Il fluido intracellulare (ICF – IntraCellular Fluid)

L'ICF è il compartimento più rappresentativo (~ 2/3 del totale) mentre l'ECF (~ 1/3 del totale) è suddiviso in tre ulteriori frazioni:

Fluido interstiziale ( $\frac{3}{4}$ )

Fluido intravascolare ( $\frac{1}{4}$ )

Fluido transcellulare

Il volume e la tonicità di questi siti (l'extracellulare in particolare) è finemente regolata dal rene, il quale svolge, di conseguenza, un ruolo fondamentale nel loro mantenimento.

In corso di patologia renale sia acuta che cronica, le diverse funzioni di questo organo possono risultare compromesse; vi sono compresi: i disturbi dell'omeostasi, degli elettroliti e dell'equilibrio acido-base. (3) (5) (12).

Scopo del presente lavoro è la valutazione retrospettiva della prevalenza di alterazioni del sodio e del potassio in pazienti canini e felini affetti da gradi diversi di insufficienza renale acuta e cronica, pervenuti presso l'Ospedale Didattico “Mario Modenato” del Dipartimento di Scienze Veterinarie dell'Università di Pisa tra il 2010 e il 2016.



## **PARTE GENERALE**

# **CAPITOLO 1**

## **INTRODUZIONE**

### **1.1 Panoramica sulle funzioni del rene**

Anatomicamente i reni sono organi pari, a forma di fagiolo, posti in sede retroperitoneale, con il destro più craniale rispetto al sinistro. Nel gatto questo organo è peduncolato, mobile e localizzato più caudalmente rispetto al cane, nel quale, invece, il rene destro è intimamente attaccato alla parete dorsale. In sezione mediana il rene è suddivisibile in due grossolane porzioni (la corticale più esterna e la midollare più interna) e, a livello dell'ilo, si inseriscono l'arteria renale, insieme ai nervi, mentre lo abbandonano la vena renale, i vasi linfatici e l'uretere. Le unità funzionali sono i nefroni, composti da diverse frazioni: la capsula di Bowman, il tubulo contorto prossimale, l'ansa di Henle, il tubulo contorto distale e il dotto collettore. Ognuno di questi segmenti svolge un ruolo specifico in quelle che sono le attività del rene. (6) (35)

La funzione principale del suddetto apparato è quella di processare il plasma sanguigno creando, attraverso l'ultrafiltrazione, il riassorbimento e la secrezione, l'urina. Questi meccanismi avvengono grazie anche alla grande quantità di sangue che giornalmente affluisce al rene, il quale, dopo essere stato processato e trasformato in ultrafiltrato, viene sottoposto, a livello tubulare, ad un rimaneggiamento. Tale processo avviene tramite riassorbimento e secrezione, sia dei soluti che della sua componente acquosa, di modo che venga escreta la frazione non necessaria attraverso l'urina.

I nefroni (approssimativamente 400,000 nel gatto e 1,000,000 nel cane) svolgono i loro molteplici ruoli, primariamente intervenendo nella regolazione del liquido extracellulare, e secondariamente coadiuvando altri sistemi nella regolazione del volume sanguigno, nel mantenimento di un'adeguata pressione arteriosa sistemica, di un congruo rapporto acido-base, nella regolazione della concentrazione degli elettroliti plasmatici, dei minerali e, come precedentemente detto, nell'eliminazione dei metaboliti di scarto. (13) (5)

## CAPITOLO 2

# FISIOLOGIA RENALE

### 2.1 Il rene come organo emuntore

L'organismo animale, come quello umano, produce continuamente metaboliti finali i quali, spesso, non sono utili o addirittura tossici se conservati ad alte concentrazioni nel circolo ematico. Fanno parte di questi: l'urea (prodotta a livello epatico, dal catabolismo proteico, per detossificare l'ammoniaca), la creatinina (prodotta dal muscolo) e i metaboliti di altri ormoni. Oltre ai suddetti prodotti endogeni ne esistono altri (sostanze farmacologiche e non) che subiscono, anch'essi, un'eliminazione per via renale; affinché ciò avvenga le molecole in questione devono essere idrosolubili. (15)

Nei piccoli animali i reni ricevono circa il 25% del volume sanguigno eiettato dal muscolo cardiaco, processandolo grazie alle pressioni di ultrafiltrazione e grazie, appunto, anche all'elevato flusso ematico che li raggiunge; il quale supera notevolmente quello di altri apparati come il cerebrale e il muscolare. (5)

Ricollegandoci a quanto appena scritto, risulta utile capire quanto una sostanza venga eliminata perché, tale valutazione, ci fornisce una fondamentale indicazione sull'integrità e sulla funzionalità dell'organo in questione. (13) La depurazione di una qualsiasi molecola dal comparto sanguigno, attraverso il rene, è conosciuta con il termine di *clearence* renale. Entrando nello specifico, con questo termine non si indica altro che il volume di plasma necessario a rimpiazzare una determinata sostanza escreta attraverso le urine in 1 minuto. (17) La formula che la calcola è la seguente:

$$U_x V / P_x$$

dove  $U_x$  indica la concentrazione della sostanza nell'urina,  $V$  il volume di urina prodotta e  $P_x$  la concentrazione di tale molecola nel plasma. Ovviamente non tutte le molecole si comportano alla stessa maniera: alcune vengono escrete nella loro totalità, altre subiscono un ulteriore processo di riassorbimento e altre ancora, invece, non riescono a passare il filtro renale perché di dimensioni considerevoli. Per tale motivo, nello studio diagnostico della funzionalità d'organo, viene preferito l'utilizzo di sostanze che

vengano eliminate senza subire riassorbimento né secrezione, di modo che una riduzione del loro riscontro nelle urine o un loro incremento nel flusso ematico (oltre la zona di equilibrio con la sua produzione da parte dell'organismo) indichi una sofferenza renale. (15) (13)

## **2.2 Frazioni anatomiche deputate alla formazione di urina**

Ogni nefrone è suddivisibile in quattro compartimenti principali implicati in specifiche funzioni: il corpuscolo renale, il tubulo contorto prossimale, l'ansa di Henle con la branca discendente e la branca ascendente e il tubulo contorto distale, che va a confluire nel dotto collettore.

### **2.2.1 Il corpuscolo renale**

I corpuscoli renali sono una componente sferica che dà inizio al nefrone e sono posizionati nella porzione corticale dell'organo. Nel cane esiste una zona adiacente alla capsula renale dove questi non sono presenti. (6)

Ogni corpuscolo è formato da un involucro (capsula di Bowman) che consta di due strati: uno esterno, costituito da cellule epiteliali, e uno interno, composto invece da cellule specializzate (i *podociti*). Internamente la struttura rimane quasi totalmente riempita dal *glomerulo*, una fitta rete di capillari che origina dall'*arteriola afferente* e che si continua nell'*arteriola efferente*. Tra i due strati costituenti la capsula esiste uno spazio che ospita l'ultrafiltrato: lo spazio urinario o spazio capsulare. (16) (6) Ciò che consente di adempiere alla depurazione del sangue è la barriera di filtrazione dei capillari glomerulari, costituita da 3 strati successivi: l'endotelio fenestrato, la membrana basale e il diaframma formato dai podociti. Il primo strato, più interno e, quindi, a diretto contatto con il sangue, presenta delle aperture dai 50 ai 100 nm di diametro; la sua funzione è quella di impedire ad alcune cellule di far parte dell'ultrafiltrato, trattenendole. Tuttavia non esiste una selezione solo in base alla taglia ma anche in base alla carica elettrica, come avviene per le macromolecole. Infatti, la porzione di endotelio rivolta verso il lume presenta delle sialoglicoproteine caricate negativamente che respingono le molecole con la medesima carica. Il secondo strato, ossia la membrana basale, presenta a sua volta 3 strutture: la lamina rara che si trova internamente, la lamina densa e la lamina rara esterna. Mentre le porzioni interna ed

esterna contribuiscono a mantenere un ambiente caricato negativamente, quella centrale contiene proteine non polarizzate che coadiuvano la selezione delle frazioni da filtrare sulla base della loro taglia. Si ritiene che le molecole caricate negativamente vengano sottoposte a restrizione maggiore di quelle neutre; al contrario, quelle caricate positivamente, subiscono restrizioni minori. Per esprimere a fondo il concetto della selezione sulla base della taglia, è utile ricordare che le aperture che filtrano il sangue consentono il passaggio di componenti con diametro che oscilla fra i 2nm (le molecole di raggio inferiore sono liberamente filtrate) e i 4nm (le molecole in questo range iniziano ad essere filtrate con più difficoltà), nonché di quelle con peso molecolare inferiore ai 70.000 Daltons (solitamente si considera l' albumina, che ha peso molecolare di 69.000 Daltons, la molecola soglia per la filtrazione). La componente più esterna della barriera di filtrazione è formata dai podociti che ricoprono la membrana basale con i loro pedicelli e processi interdigitali. Fra questi ultimi si aprono delle fessure che variano dai 10 e i 30nm di diametro. Le proprietà di queste cellule non si fermano solo alla funzione di filtro ma hanno, al tempo stesso, proprietà fagocitarie con cui tendono ad inglobare molecole intrappolate fra le aperture delle pedicelle. In aggiunta i podociti sono caricati negativamente, contribuendo in questo modo alla selezione in base alla carica. Esistono altre cellule, degne di nota, che però non entrano a fare parte dell'apparato di filtrazione: le cellule mesangiali, che si trovano sia fra le anse capillari del glomerulo, sia in posizione extracapsulare, fra la macula densa e le arteriole. La loro funzione è quella di ancoraggio del glomerulo al polo vascolare (zona del glomerulo dove si inseriscono le arteriole), di fagocitare residui non filtrati e di rispondere allo stimolo di specifici ormoni, tramite appositi filamenti, alterando la superficie di filtrazione e riducendone la permeabilità. Inoltre queste cellule sintetizzano prostaglandine, utili a mantenere un'adeguata perfusione renale anche in corso di ipovolemia.

Tenendo in considerazione che raramente il filtro renale lascia passare proteine oltre i 10mg/100ml nell'ultrafiltrato, la pressione colloidosmotica esercitata da queste, a favore del processo di filtrazione, è trascurabile (approssimabile a 0 mmHg). Da ciò deriva una forte convinzione che la maggiore forza implicata nella filtrazione sia la pressione idrostatica, oltre alla pressione colloidosmotica delle componenti plasmatiche e la pressione idrostatica del liquido presente all'interno della capsula, che invece si oppongono al processo di filtrazione. Considerando questi fattori si può affermare che la

pressione principale di filtrazione sia:

$$\text{Pressione principale di filtrazione} = \Delta P - \Delta \pi$$

Il  $\Delta P$  è la differenza tra la pressione idrostatica capillare e la pressione idrostatica presente nella capsula di Bowman, il cui valore risulta a favore della filtrazione. Il  $\Delta \pi$ , invece, è la differenza fra la pressione colloidosmotica capillare e quella della capsula di Bowman, che si oppone a tale processo. Tenzialmente, la pressione idrostatica capillare diminuisce, seppur minimamente, lungo il decorso degli stessi a causa della perdita di liquido, mentre la pressione oncotica del plasma residuo tende ad aumentare lungo la stessa via. Individuata la pressione idrostatica come la principale forza regolatrice della filtrazione, risulta utile delineare le regole che la controllano. All'arrivo del flusso sanguigno all'arteriola afferente, la pressione è molto vicina a quella sistemica ma, ogniqualevolta questo si trovi ad affrontare una resistenza data dal cambiamento di diametro del vaso, diminuisce fino a stabilizzarsi al valore della pressione di filtrazione del glomerulo. In questa sede i tortuosi capillari possono considerarsi come un sistema in parallelo e la resistenza vascolare offerta è minima e trascurabile. Inoltre, la morfologia di questa rete è tale che la superficie presente per il processo di filtrazione è molto maggiore rispetto a quella di altri letti vascolari presenti in organi quali, ad esempio, il cuore e ciò giustifica l'elevata GFR (Glomerular Filtration Rate o Velocità di Filtrazione Glomerulare) presente nel rene. Una volta che il flusso ematico lascia il glomerulo e attraversa l'arteriola efferente, la pressione decresce ancora. Sostanzialmente, questa è elevata a livello del glomerulo per permettere i processi di filtrazione, e bassa a livello dei capillari peritubulari per permettere i processi di riassorbimento dei fluidi dall'interstizio renale. Le arteriole invece, essendo vasi considerati in serie, condizionano alla stessa maniera il flusso sanguigno in dipendenza del loro tono.

Una legge fondamentale dell'emodinamica renale è che, in un range pressorio tra 75 e 160 mmHg, il flusso renale e la filtrazione glomerulare tendono a rimanere costanti grazie alle variazioni di tono nelle arteriole, indipendentemente dai cambiamenti nella pressione arteriosa sistemica. Questa è una proprietà tipica dei reni ed è conosciuta come autoregolazione renale. Il sito primariamente interessato da questi aggiustamenti è l'arteriola afferente. Se si supera in positivo o in negativo il fisiologico range pressorio,

la capacità renale di aggiustamento inizierà a vacillare, portando a un'eccessiva filtrazione di soluti e acqua con conseguente incapacità di riassorbimento nel caso in cui la pressione superi i valori massimi, o a una incapacità di filtrare i prodotti di scarto qualora la pressione scenda sotto i valori minimi. L'equazione principale che regola l'emodinamica è la seguente:

$$Q = \Delta P / R$$

Dove Q è il flusso di sangue nell'organo,  $\Delta P$  è la differenza di pressione tra l'arteria che irrori l'organo e la vena che lo drena e R è la resistenza vascolare. Quest'ultima è determinata dalla resistenza di ogni singolo vaso nonché dalle loro connessioni in serie o parallelo ed è in funzione della viscosità, della lunghezza e, soprattutto, del raggio del vaso. Il raggio di un vaso ematico ne condiziona notevolmente la resistenza ed entrambi sono legati da una correlazione di inversa proporzionalità. Un cambiamento nel tono nella stessa direzione di ambedue le arteriole determina un effetto additivo sull'emodinamica. Se, ad esempio, si riscontra una vasocostrizione dei due vasi, noteremo che il flusso renale sarà ridotto. Una riduzione della resistenza nell'afferente determina l'aumento della GFR e del RBF (Renal Blood Flow), mentre un aumento della sua resistenza causa una riduzione di entrambi questi fattori. Per quanto riguarda l'arteriola efferente: una riduzione della sua resistenza aumenta l'RBF ma riduce la GFR, mentre un aumento della resistenza accresce la GFR e riduce l'RBF.

Un'equazione utile a spiegare la relazione fra la GFR e le forze pressorie è:

$$GFR = K_f \cdot (P_{gc} - P_{bc} - \pi_{gc})$$

$K_f$  è la costante di ultrafiltrazione ed è correlata all'area di superficie utilizzabile per la filtrazione e alla permeabilità per area del capillare ai soluti e all'acqua. Pertanto torna utile ricordare che un rilassamento delle cellule mesangiali aumenta sia l'area di superficie, sia la GFR. (15) (16) (5) (6) (13)

### **2.2.2 Il tubulo contorto prossimale**

Il tubulo contorto prossimale ha inizio dal polo urinario della capsula di Bowman e ne drena l'ultrafiltrato. Il suo ruolo principale è riassorbire acqua e soluti. Ciò avviene

grazie alle speciali caratteristiche morfologiche delle cellule che lo compongono: sulla faccia luminale sono presenti dei microvilli apicali che hanno il compito di aumentare notevolmente l'area di superficie per il riassorbimento e permettere il trasporto intracellulare del materiale presente nel lume; interdigitazioni intercellulari che aumentano l'area di superficie della membrana basolaterale per il trasporto transcellulare di molecole e, infine, i mitocondri, che conferiscono l'energia necessaria agli scambi di materiale. La loro particolare connessione con i ripiegamenti delle membrane cellulari conferisce energia per le pompe di trasporto.

I soluti e tutto ciò che deve essere riassorbito devono affrontare più strati per poter raggiungere il torrente ematico:

- l'epitelio del tubulo
- la membrana basolaterale interposta tra il citoplasma delle cellule tubulari, lo spazio intercellulare e l'interstizio peritubulare
- il fluido interstiziale
- l'endotelio vasale

Tra le cellule epiteliali tubulari esistono, inoltre, delle giunzioni che consentono il passaggio di soluti e acqua attraverso di esse, passivamente. Sostanzialmente esistono due vie per il riassorbimento dei composti presenti nel lume a livello del tubulo prossimale: la via paracellulare, che permette il passaggio attraverso lo spazio intercellulare, e la via transcellulare, dove il passaggio avviene dal tubulo attraverso il citoplasma delle cellule tubulari e poi al di fuori di esse. È utile ricordare che i processi di trasporto che avvengono in questa sede sono ad alta affinità e bassa specificità, situazione che consente il riassorbimento dei  $2/3$  del filtrato, indipendentemente dalle necessità corporee.

Altro concetto fondamentale per comprendere i processi di ricaptazione a livello del tubulo prossimale è il potenziale transepiteliale, che rappresenta la differenza di potenziale tra il lume tubulare e l'interstizio peritubulare. Esso non è altro che la somma dei potenziali transmembrana esistenti tra le diverse componenti che i soluti devono attraversare ed è in grado di mantenere un gradiente elettrochimico che contribuisce al passaggio di molecole cariche: nella porzione iniziale del tubulo, infatti, il lume è leggermente negativo rispetto al liquido interstiziale, mentre nella parte distante è



leggermente positivo. Ad esempio, il sodio, che rappresenta circa la metà del carico di soluti dell'ultrafiltrato, viene accompagnato nel suo riassorbimento da una serie di anioni, principalmente cloro e bicarbonato, i quali hanno il compito di mantenere l'elettroneutralità.

Sempre durante la fase di riassorbimento nel tubulo prossimale, l'acqua e alcuni soluti vengono riassorbiti isosmoticamente. L'epitelio tubulare, in questa sede, presenta un'elevata permeabilità all'acqua che segue i soluti in uguale proporzione; per cui risulta che, il filtrato riassorbito, sia isosmotico rispetto al filtrato originale. Esistono 4 principali metodi di trasporto di acqua e soluti attraverso i tubuli:

- La **diffusione passiva**, che rappresenta il movimento casuale di molecole in soluzione attraverso una membrana, seguendo il gradiente di concentrazione. Questo tipo di trasporto non richiede energia, è un sistema non saturabile ed è indipendente dalle necessità corporee.
- La **diffusione facilitata**, che rappresenta il movimento di una singola molecola attraverso la membrana, utilizzando una proteina carrier specifica e, comunque, seguendo un gradiente di concentrazione e uno elettrochimico. La proteina in questione cambia conformazione e permette il passaggio del soluto oltre la membrana. Essa è specifica per la molecola ma è un sistema saturabile che può avvenire in entrambe le direzioni. Esempi di questo trasporto, a livello del tubulo prossimale, sono quello del glucosio, che avviene tramite i trasportatori GLUT (glucose transporters), e il trasporto degli amminoacidi, entrambi realizzati attraverso la membrana basolaterale. Il sistema in questione non richiede energia.
- Il **trasporto attivo primario** che, invece, richiede un dispendio di energia generata dall'idrolisi dell'ATP. Tale situazione deriva dal fatto che, con questo processo, vengono trasportate molecole contro un gradiente elettrochimico. L'esempio più ubiquitario di questo fenomeno è la Na-K-ATPasi, presente anche nella membrana basolaterale delle cellule tubulari.
- Esiste anche il **trasporto attivo secondario**, che prevede il passaggio di due molecole attraverso i medesimi carriers. Esso può essere un cotrasporto, se le molecole vengono trasportate nella stessa direzione, o un controtrasporto, se invece vengono trasportate in direzioni opposte. Il primo caso è quello del

glucosio e degli amminoacidi, o del fosforo insieme al sodio, a livello della membrana luminale del tubulo prossimale. Un esempio di controtrasporto, invece, è quello del sodio e degli ioni  $H^+$ , sempre nel medesimo tratto di tubulo. L'energia necessaria al trasporto secondario, attraverso la membrana luminale, scaturisce da quello primario del sodio fuori dalla cellula e attraverso la membrana basolaterale, per mantenere una bassa concentrazione di tale catione internamente alla cellula.

- La **pinocitosi** permette il riassorbimento di proteine nel tubulo prossimale e il concomitante trasporto di solventi, che seguono l'acqua per osmosi attraverso l'epitelio.

Utile sottolineare che, in questo tubulo, vengono riassorbiti isosmoticamente il 66-70% dell'acqua e del NaCl filtrati, il 90% dei bicarbonati, quasi tutto il glucosio e amminoacidi, il potassio, fosforo, calcio, magnesio, urea e urati. Per quanto riguarda la secrezione, questa avviene per gli anioni e cationi organici. (17) (13) (5) (6)

### 2.2.3 Ansa di Henle

L'Ansa di Henle è il tratto che segue il tubulo contorto prossimale ed è composta da tre porzioni consecutive: la branca discendente, una porzione di congiunzione e una branca ascendente. Strutturalmente è caratterizzata da un epitelio cubico semplice nella sua branca discendente, mentre nel punto di curvatura tra le due branche c'è un brusco cambiamento direzionale e l'epitelio si tramuta in squamoso semplice. Esiste una notevole eterogeneità cellulare in dipendenza della specie, della lunghezza dell'ansa e delle regioni specifiche. La branca ascendente ha un epitelio cubico simile a quello del tubulo contorto prossimale, ma con meno villi, e si reinserisce nella corteccia in prossimità del polo vascolare del glomerulo corrispondente. Le sue cellule epiteliali, in prossimità dell'arteriola afferente, vengono tramutate in un gruppo di cellule che comporranno la macula densa, facente parte dell'apparato juxtaglomerulare. La particolare conformazione dell'ansa, in combinazione con i vasa recta, svolge un ruolo fondamentale nella concentrazione dell'urina e nel mantenimento di un interstizio iperosmolare. (5) (6)

Questa compagine tubulare esercita un'azione primaria nella regolazione dell'omeostasi dell'acqua, svolta sia attraverso il riassorbimento di NaCl che di urea.

Nella porzione ascendente dell'ansa, difatti, viene riassorbito attivamente il NaCl senza che ne consegua riassorbimento di acqua, dato che è impermeabile e, successivamente, dopo che questo processo ha reso l'interstizio midollare iperosmotico, la vasopressina rende il dotto collettore permeabile ai fluidi, equilibrando il gradiente osmotico. La particolare conformazione ad ansa di questo tratto appunto, consente di moltiplicare enormemente l'effetto osmotico durante la sua lunghezza. Una minima porzione di acqua, comunque, viene riassorbita nella branca discendente attraverso le acquaporine, canali che ne permettono la movimentazione.

È utile sottolineare che esiste un altro sistema che aiuta il meccanismo di concentrazione dell'urina, quello dei *vasa recta*. Se l'acqua riassorbita a livello del dotto, difatti, non venisse portata via dall'interstizio midollare, si avrebbe diluizione dello stesso e non si manterrebbe l'ipertonicità necessaria. I vasa recta che entrano nella midollare incontrano un'interstizio a ipertonicità crescente rispetto al plasma e, di conseguenza, tendono a riassorbire soluti e a far fuoriuscire acqua. Quando l'ansa cambia direzione e torna nella corticale, i vasa recta incontrano una situazione opposta e l'acqua è stimolata a rientrare nel lume vascolare; al tempo stesso i soluti li lasciano mantenendo l'ipertonicità dell'interstizio. I diuretici d'ansa, che bloccano il cotrasporto Na-K-2-Cl a livello della porzione ascendente, rendono l'urina isosmotica, dal momento che impediscono al contenuto tubulare di essere diluito e, al tempo stesso, impediscono all'interstizio di essere concentrato. (18)

Inoltre, nel caso in cui sia necessario riassorbire acqua per ripristinare la volemia, viene prodotta vasopressina che, agendo a livello del tubulo distale e del dotto collettore, attraverso l'incorporazione dei canali dell'acquaporina nella membrana, aumenta la permeabilità all'acqua e permette il trasporto di urea. Tale processo consente all'acqua di essere riassorbita passivamente e all'urea di concentrare l'interstizio, grazie all'aumentata esposizione dei suoi trasportatori. Tuttavia, questo è un meccanismo che richiede tempo per massimizzare le sue potenzialità.

Un'ultima utile considerazione merita l' urea che, liberamente filtrata e riassorbita per la metà della sua concentrazione dalla prima frazione di tubulo, viene secreta nell'ansa a causa dell'elevata concentrazione nell'interstizio. Ciò serve a ripristinare l'iniziale carico filtrato di urea. In ultima istanza, dal momento che gran parte dell'acqua viene riassorbita a livello del dotto, la concentrazione luminale di urea aumenta molto ma ne viene anche riassorbita la metà mentre l'altra metà viene escreta. In condizioni di

antidiuresi e conseguenti elevate concentrazioni ematiche di ADH, l'urea riassorbita si accumula a causa del basso flusso sanguigno in questa regione e crea, assieme al sodio e al cloro, l'interstizio iperosmolare. (15) (18) (5) (6) (13)

#### **2.2.4 Tubulo contorto distale**

Questa porzione finale di tubulo origina, a livello della macula densa, dalla branca ascendente dell'ansa di Henle e prosegue fino al dotto collettore, trasformandosi prima in dotto connettore. Proprio a livello della macula viene saggiata la concentrazione di sodio e, in dipendenza di quest'ultima, viene iniziata un'eventuale correzione. Anatomicamente, il tubulo distale presenta cellule alte con interdigitazioni basolaterali e molti mitocondri ma pochi microvilli.

La sua principale funzione è quella di riassorbire NaCl in piccole quantità, senza conseguente riassorbimento di acqua, coadiuvando l'attività dell'ultima frazione dell'ansa. Il riassorbimento di NaCl avviene, sotto azione dell'aldosterone, tramite un cotrasporto: il sodio lascia le cellule attraverso lo scambio Na-K e il cloro le lascia tramite il trasporto congiunto assieme al K. A questo livello viene anche riassorbito il calcio, sotto stimolo del PTH e continua la regolazione di K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup> attraverso canali dedicati. L'urina che raggiunge questa frazione di tubulo è ipotonica; nel caso in cui risulti necessaria una maggiore concentrazione dei prodotti escreti o una ritenzione idrica, vengono esposte a livello tubulare le acquaporine, sotto stimolo dell'ADH, con conseguente riassorbimento di acqua, seppure in minima quantità per impermeabilità di questo tratto. In ultimo, tramite il dotto connettore, i tubuli dei vari nefroni convogliano nel dotto collettore vicino, che andrà a sfociare nel bacinetto renale. (13) (18) (5) (6)

#### **2.2.5 Il dotto collettore**

Il dotto collettore rappresenta l'ultima frazione del sistema tubulare renale ed è in questo tratto che si formerà l'urina finale, successivamente escreta. Esso risulta suddivisibile in due principali porzioni: quella corticale e quella midollare. La prima convoglia un liquido luminale ricco in urea (non riassorbita) e, nel contempo, ospita un riassorbimento attivo di NaCl, sotto stimolo dell'aldosterone e passivo di acqua. La porzione midollare, invece, crea quella che sarà poi l'urina finale, tramite un processo di concentrazione in funzione del riassorbimento passivo di urea e acqua, e attivo di NaCl. In questo modo viene creato un interstizio iperosmotico ad alto contenuto di urea che,

insieme al riassorbimento di acqua, agirà sulla tonicità dell'urina. Normalmente, il dotto collettore non è permeabile all'acqua e, di conseguenza, il suo riassorbimento è fortemente dipendente dalla presenza di ADH. Difatti, la persistente stimolazione di questo ormone, nel tempo, stimola la responsività dei trasportatori UT-A1 e UT-A3 per l'urea. Il dotto collettore presenta due tipi cellulari: le cellule principali e le cellule intercalate. Quelle principali sono coinvolte nella regolazione di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e acqua; da notare che la secrezione del potassio avviene sotto stimolo dell'aldosterone. Il suo riassorbimento, per contro, avviene insieme alla secrezione degli  $\text{H}^+$  ad opera delle cellule intercalate di tipo A. (13) (5)

## **2.3 Regolazione dell'omeostasi**

In quanto organo depuratore, il rene è conseguentemente implicato nella regolazione dell'omeostasi di diverse sostanze organiche. Proprio grazie ai processi di filtrazione, secrezione e riassorbimento, questo organo è in grado, a seconda delle necessità corporee, di regolare i livelli delle molecole necessarie. Va da sé che tale funzione sia di primaria importanza, considerando quanto possa essere deleteria, per il metabolismo animale, un'eccessiva ritenzione o un'eccessiva eliminazione, generalmente patologica, di elettroliti, urea, farmaci e sostanze endogene nonché, ovviamente, di liquidi (15)(16).

### **2.3.1 Regolazione del volume sanguigno**

Come già introdotto nella discussione sulla capacità del rene di regolare i flussi osmotici, esso svolge un ruolo primario nella regolazione del volume sanguigno e dell'ECF. I meccanismi tramite i quali riesce a intervenire, qualora si renda necessario un mantenimento di questi comparti, comprendono sostanzialmente un maggiore o minore riassorbimento di liquido e un maggiore o minore riassorbimento di  $\text{Na}^+$  tramite l'aldosterone. Gli animali non assumono acqua esclusivamente quando viene attivato il centro della sete, ma anche tramite il cibo solido, in dipendenza ovviamente del tipo di alimentazione. Le crocchette tendono a subire un processo di disidratazione, ad esempio, e il loro contenuto in liquidi sarà minimo, per cui l'organismo deve essere in grado di regolare il livello di tale elemento indipendentemente dall'assunzione. Questa regolazione è necessaria anche per gli elettroliti. Se un soggetto assume più acqua del

normale, l'organo risponde aumentandone l'eliminazione e creando un'urina meno concentrata; il meccanismo in questione è adattativo e vitale in molte specie che vivono in ambienti con climi estremi. (15)

### **2.3.2 Regolazione della pressione arteriosa sistemica**

Su base endocrina, i reni sono in grado di influenzare la pressione arteriosa sistemica, sia tramite la ritenzione di  $\text{Na}^+$  che tramite la produzione di componenti vasoattive (sistema RAAS), le quali agiscono sulla muscolatura liscia vascolare aumentando le resistenze periferiche; tutto ciò comporta un aumento della pressione arteriosa sistemica. (15)

### **2.3.3 Equilibrio acido-base**

Sia gli acidi che le basi vengono introdotti nei fluidi corporei attraverso l'ingestione e come risultato di processi metabolici. La concentrazione di queste sostanze andrà a influenzare il pH, il quale valuta la concentrazione di idrogenioni liberi, mantenuta stabile entro un range molto piccolo: un eccesso di acidi o di basi, difatti, può creare seri problemi, spesso mortali, all'organismo. A sostenere, o meglio, a coadiuvare questo equilibrio, interviene il rene, in stretta collaborazione con i polmoni (15) (21), attraverso l'escrezione o il riassorbimento di ioni  $\text{H}^+$  e tamponi che limitano piccole variazioni nel pH. Utile è sottolineare che questo sistema ha un tempo di intervento più lento rispetto all'apparato respiratorio.

I reni sono in grado di filtrare e di riassorbire i bicarbonati, in dipendenza delle necessità organiche. La ricaptazione dei bicarbonati, essendo questi ultimi agenti alcalinizzanti, è stimolato negli stati acidotici, deplezione di potassio, aumentato pH luminale ed elevata GFR. Nel momento in cui si rende necessario un abbassamento della concentrazione di acidi plasmatici, i reni sono anche in grado di secernere nel lume ioni  $\text{H}^+$ . (5) (6). Con questo meccanismo, infatti, in risposta a diete acidificanti come quelle ricche in carne, viene creata urina acida in modo da stabilizzare i due comparti; gli idrogenioni secreti si combinano all'interno del lume tubulare con ioni  $\text{NH}_3$  e fosfati, entrambi tamponi urinari (basi), per creare ioni ammonio e l'acido monovalente  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  che sono composti non riassorbibili; duplice è, in questo modo, l'effetto di abbassare l'acidità e di introdurre nel circolo ematico bicarbonati creati ex-novo. Questi ultimi sono liberamente filtrati dal glomerulo e ne consegue che, a

livello luminale del tubulo prossimale, se ne trovano in grande quantità. Inoltre i bicarbonati vengono prodotti, insieme agli ioni  $H^+$ , all'interno della cellula tubulare dall'associazione di  $CO_2$  e acqua, seguita dalla scissione dell'acido carbonico prodotto, ad opera dell'anidrasi carbonica. Successivamente i protoni vengono secreti, in cambio del riassorbimento di sodio, e legati al bicarbonato filtrato rigenerando  $CO_2$  e acqua; il bicarbonato che si era formato all'interno della cellula viene trasportato a livello capillare, tramite cotrasporto con il  $Na^+$ . Tramite il presente processo, viene creato nuovo bicarbonato da introdurre nel flusso ematico, di modo da rimpiazzare quello escreto.

Sempre a livello della prima porzione di tubulo viene presa dal torrente ematico la glutammina, che subisce inoltre un riassorbimento dal filtrato. La glutammina è prodotta dal fegato (dal catabolismo proteico) e subisce, una volta all'interno della cellula tubulare, una dissociazione in ioni ammonio  $NH_4^+$  (forma protonata dell'ammoniaca), a loro volta trasportati nel lume scambiandosi con un idrogenione, in controtrasporto con il  $Na$ , e bicarbonati neoformati, che invece vengono inseriti nel torrente ematico. Nel nefrone distale, invece, parte l'ammonio viene riassorbito per scambio con il potassio e accumulato nell'interstizio peritubulare tramite scambio con il sodio. Successivamente, a livello del dotto collettore, gli ioni ammonio vengono trasportati nuovamente nelle cellule tubulari tramite scambio con il  $K$ , dove si dissociano in ammoniaca, recuperata, inoltre, dallo spazio interstiziale, e ioni  $H^+$ , i quali vengono poi secreti nel lume dove si congiungono nuovamente all' $NH_3$  a formare ioni ammonio che, infine, vengono escreti nelle urine. Il risultato è una netta eliminazione di idrogenioni dall'organismo.

Nel dotto collettore, infine, esiste un ulteriore sistema per eliminare idrogenioni tramite basi non riassorbibili e producendo al tempo stesso nuovo bicarbonato; nello specifico si intende il meccanismo del fosfato divalente. Quest'ultimo è una base che viene filtrata dal glomerulo, in gran parte riassorbita dal tubulo prossimale e, in piccola parte, raggiunge il dotto collettore dove si combina con gli idrogenioni a formare fosfato monovalente, acido, che viene eliminato con le urine. Gli ioni  $H^+$ , che sono stati secreti nel dotto, provenivano dalla dissociazione dell'acido carbonico ( $H_2CO_3$ ) all'interno della cellula tubulare. Da tale processo si forma nuovo bicarbonato, inseribile nel flusso ematico per tamponare un'eventuale condizione di acidità. Questa porzione finale e comune di tubulo svolge le descritte funzioni grazie alle **cellule intercalate A**,

che secernono idrogenioni sia uniportalmente che tramite uno scambio con il potassio; il bicarbonato, al contrario, passa nello spazio interstiziale tramite uno scambio con gli ioni  $\text{Cl}^-$ . Le **cellule intercalate B** servono a compensare quanto avviene in quelle di tipo A, secernendo nel lume bicarbonati in cambio di  $\text{Cl}^-$  e trasportando nell'interstizio ioni  $\text{H}^+$ . Una volta riportati nel flusso ematico questi ultimi si combinano con i bicarbonati per ridurne la concentrazione. (21)

### 2.3.4 Regolazione della concentrazione plasmatica di elettroliti

Come il rene regoli, fisiologicamente, la concentrazione urinaria e plasmatica degli elettroliti è già stato accennato nei paragrafi precedenti ma è opportuno approfondire l'argomento. Il  $\text{Na}^+$  è il catione in concentrazione maggiore nel comparto extracellulare e, insieme al  $\text{Cl}^-$ , rappresenta il più importante responsabile del gradiente osmotico ivi presente. Il  $\text{K}^+$ , invece, è presente in maggior quantità all'interno della cellula e viene scambiato, attivamente con il sodio, di modo da mantenere questa disparità di elevata concentrazione nei due diversi comparti. (18) (38) L'acqua rappresenta il solvente e, potendosi muovere liberamente attraverso le membrane cellulari, mantiene una condizione di isosmolalità fra le due zone.

Nel caso in cui l'organismo, attraverso i barocettori presenti nel seno carotideo, nell'arteriola afferente e nell'atrio cardiaco, rilevi una diminuzione dell'ECF e un calo della pressione, il rene è stimolato a ritenere  $\text{Na}^+$  e, conseguentemente, acqua, espandendo nuovamente il volume del fluido extracellulare. Oltre a questi recettori ne esistono altri, sia a livello ipotalamico che a livello della macula densa, in grado di percepire variazioni della concentrazione di sodio. Gli osmocettori ipotalamici rispondono ad un'eccessiva tonicità sanguigna stimolando il centro della sete e inibendo l'escrezione di acqua attraverso la secrezione di ADH.

Il  $\text{Cl}^-$ , sostanzialmente, segue il  $\text{Na}^+$  e la percentuale riassorbita vi è strettamente legata; ciò avviene con lo scopo di mantenere l'elettroneutralità. La ricaptazione del cloro avviene sia passivamente, attraverso la via paracellulare, sia attivamente, contro un potenziale negativo; nella branca ascendente dell'ansa, invece, il meccanismo predominante di riassorbimento della molecola è attraverso il sistema  $\text{Na-K-2Cl}$ . Per quanto riguarda la membrana basolaterale, l'anione  $\text{Cl}^-$  passa sia in cotrasporto con il potassio che attraverso canali dedicati. Nel dotto collettore, infine, questo anione segue la via paracellulare grazie a un favorevole gradiente elettrochimico. (9)



Come il sodio rappresenta la maggiore componente osmotica extracellulare, il potassio rappresenta la maggior componente osmotica intracellulare. Il mantenimento di una fisiologica concentrazione intra ed extracellulare di potassio risulta fondamentale data la responsabilità di tale catione nell'eccitabilità di muscoli, come il cuore, e nervi. Ciò avviene tramite l'escrezione con l'urina e, in minima parte, tramite il colon. La maggior parte degli ioni  $K^+$  filtrati, viene riassorbita passivamente nel tubulo prossimale attraverso la via paracellulare, insieme al  $Na^+$  e all'acqua (11); il riassorbimento di acqua, difatti, concentra i soluti e crea un ambiente luminale positivo, favorendone il riassorbimento. Una piccola frazione del potassio rimanente, viene ricaptata nei tratti successivi e, a livello del dotto collettore, subisce un processo di riassorbimento o secrezione, in funzione delle necessità corporee. Sodio e potassio verranno ampiamente trattati, insieme ai loro disordini, nei capitoli dedicati.

Il calcio è un macroelemento costituente delle ossa, nelle quali si trova maggiormente presente sotto forma di depositi, insieme al fosforo e al magnesio. Solo una piccola frazione è libera nel liquido extracellulare. Di questa ne esiste una forma libera ionizzata, una legata alle proteine (principalmente all'albumina) e una in forme complessate insieme ad altri elementi. Nella sua forma ionizzata svolge importantissime funzioni organiche e tra di queste si annoverano: la conduzione nervosa, la partecipazione in reazioni enzimatiche e nel processo di coagulazione. La sua omeostasi è regolata tramite l'interazione fra reni, ossa e apparato gastrointestinale. (40) (22) In primo luogo, le concentrazioni plasmatiche di calcio ionizzato (regolato attivamente), sono controllate da tre ormoni: il PTH, il calcitriolo e la calcitonina. Il PTH è responsabile di un controllo nell'ordine del minuto e il calcitriolo, invece, è responsabile di un controllo giornaliero. È necessario sottolineare che esistono altri ormoni implicati, seppure in maniera meno preponderante, nella regolazione di questo elemento, e anche che la loro azione si manifesta in particolari condizioni fisiologiche. Un esempio di questo fenomeno è la prolattina, durante la lattazione. L'omeostasi del Ca prevede che l'apporto eguagli le perdite con urine e feci. Prendendo in considerazione l'apparato renale, il 98% circa del calcio filtrato (non legato alle proteine), viene riassorbito principalmente dal tubulo prossimale mentre, la restante parte, dai tratti successivi attraverso la via paracellulare. Nel tubulo distale invece, questo catione segue la via transcellulare attraverso un trasporto attivo. Il suo ingresso nella cellula tubulare avviene tramite un canale specifico, mentre la sua uscita al di fuori della membrana

basolaterale, avviene grazie anche al controtrasporto con il sodio. Quando questo processo, insieme all'assorbimento intestinale, viene meno, è promossa una mobilitazione di calcio dal comparto osseo.

Il fosforo è un macroelemento che svolge innumerevoli e importanti funzioni all'interno dell'organismo. Tra di queste si riconoscono: l'incorporazione nelle membrane cellulari, nella composizione degli acidi nucleici e nei tamponi urinari. A livello osseo si trova per la maggior parte legato al calcio, sottoforma di idrossiapatite, e parte della restante porzione è presente nell'ECF. Dal punto di vista renale il fosforo fruibile per la filtrazione è quello libero nel torrente ematico e quello complessato con il magnesio, il sodio e il calcio. Ne viene filtrata una grande quantità e gran parte di essa viene poi riassorbita a livello del tubulo prossimale, tramite un trasporto assieme al sodio. Il PTH limita questo riassorbimento, in risposta ad un iperfosfatemia. Inoltre, possono intervenire altri ormoni: a favorirne il riassorbimento: abbiamo il GH, l'insulina e la tiroxina, mentre, la calcitonina, alte dosi di ADH, e i glucocorticoidi ne favoriscono l'escrezione. (22) (10)

Il magnesio è un elettrolita presente principalmente nel comparto intracellulare, circa al 99%, di cui, la maggior parte nelle ossa e nei muscoli e, in minima parte, negli altri tessuti molli. La restante compagine si trova nel flusso sanguigno ed è distribuita nelle tre forme precedentemente descritte per altre molecole: legato all'albumina, ionizzato (rappresenta la forma attiva), e in forma complessata, a formare fosfati e bicarbonati, proprio come avveniva per il Ca. Interessante sottolineare che il magnesio è legato all'albumina in una percentuale piccola e questo fa sì che la sua concentrazione sia influenzata in maniera minore da quella della proteina in questione. Per quanto riguarda la sua funzione, questo catione svolge un ruolo fondamentale, nella forma complessata con l'ATP, in molte reazioni enzimatiche e nella regolazione intracellulare del calcio. Il magnesio viene assorbito dal piccolo intestino ed escreto attraverso i reni. Nello specifico esso viene filtrato per circa l'80% e ne viene riassorbito approssimativamente il 15%, a livello del tubulo prossimale. In questa sede, così come della porzione ascendente dell'ansa, dove viene riassorbito in quantità maggiore, la ricaptazione segue la via paracellulare. Questo avviene grazie anche alla fuoriuscita nell'interstizio del sodio e del cloro che creano un gradiente elettrochimico favorevole all'ingresso del catione. Nelle porzioni successive di tubulo, ad eccezione del dotto collettore, viene riassorbita una piccola frazione di magnesio ma, qualora sia necessario

un innalzamento organico di questo elemento, ne viene recuperata una quantità maggiore. In questa sede il trasporto avviene attivamente, attraverso un canale specifico ma, con quale metodica lasci la cellula tubulare e giunga nel comparto seguente, non è ancora chiaro. Similmente ad altri elettroliti, anche la concentrazione di magnesio è influenzata dalla presenza di ormoni: il PTH, l'ADH, l'insulina, l'aldosterone e la stimolazione simpatica aumentano la ritenzione di magnesio. (39) (2)

## **2.4 Funzioni endocrine del rene**

Tra gli innumerevoli processi che trovano origine nei reni, ne esistono anche di strettamente legati alla produzione di ormoni, coinvolti nel mantenimento del liquido extracellulare, nella regolazione dell'ossigenazione ematica e nell'omeostasi del calcio. Si riscontrano, in particolare, la produzione di eritropoietina, il coinvolgimento nel sistema RAAS e l'attivazione della vitamina D3. (13)

### **2.4.1 L'Eritropoietina**

L'EPO viene prodotta, in sede renale, a livello dei fibroblasti peritubulari corticali; questo si verifica nella vita adulta dato che, in quella fetale, tale processo trova la sua esistenza nel fegato. Il gruppo di cellule che producono l'ormone in questione sono in grado di saggiare la tensione di ossigeno che giunge alla corticale e, in caso di carenza di esso nel flusso ematico, dovuta principalmente a emorragie, ipossia arteriosa e inadeguato flusso renale, sono stimulate a sintetizzare eritropoietina. Quest'ultima espleta la sua funzione nel midollo osseo, agendo sulle linee progenitrici dei globuli rossi e stimolando la differenziazione in reticolociti. (15) (5) (13)

### **2.4.2 Il RAAS**

Il sistema della renina-angiotensina-aldosterone ha un ruolo fondamentale nella regolazione della resistenza vascolare e del liquido extracellulare, tramite svariati meccanismi. L'apparato juxtaglomerulare è stimolato a produrre renina ogniqualvolta venga percepito, a livello dell'arteriola afferente, un certo grado di ipotensione sistemica, o quando l'ipotensione stimoli il sistema simpatico e aumenti in concentrazione le catecolamine circolanti. Ciò si verifica anche nel caso in cui vi sia un cambiamento nel

flusso al tubulo distale, dovuto ad una diminuzione dell'ECF o a una deplezione cronica di NaCl che comporta un minor trasporto di  $\text{Cl}^-$  alla macula densa. Questo ormone converte l'angiotensinogeno, una globulina prodotta a livello epatico, in angiotensina I; essa viene a sua volta convertita in angiotensina II ad opera dell'enzima angiotensina convertente, presente sull'endotelio vasale. Quest'ultima forma risulta avere una potente azione vasocostrittrice a livello delle arteriole sistemiche, aumentando quindi la resistenza vascolare e innalzando la pressione arteriosa. A livello renale, ad esempio, l'effetto si traduce principalmente in una vasocostrizione nell'arteriola efferente, ma anche dell'afferente. Di conseguenza abbiamo, da un lato, l'aumento della pressione capillare, sia per la costrizione della efferente, sia per l'aumento della pressione arteriosa sistemica; dall'altro, sussiste invece una riduzione della filtrazione, sia per la vasocostrizione a monte che per la contrazione delle cellule mesangiali che riducono l'area utile a tale processo nel glomerulo. Oltre a ciò, l'angiotensina II aumenta il riassorbimento prossimale di  $\text{Na}^+$  a livello luminale, tramite controtrasporto con gli ioni  $\text{H}^+$  e a livello dell'interstizio tramite la pompa Na-K, stimolando inoltre il rilascio di aldosterone dalla corticale surrenalica che promuove un riassorbimento di NaCl a livello del dotto collettore. (19) (5) (13)

### **2.4.3 La vitamina D3 (calcitriolo)**

Il terzo ruolo, di rilevante importanza endocrina, svolto dai reni è l'attivazione della vitamina D3. Questo ormone, ottenuto sia dalla dieta, sia dall'irradiazione cutanea ad opera dei raggi ultravioletti su di un precursore epatico (sintesi trascurabile nei piccoli animali, i quali dipendono primariamente dall'assunzione alimentare), viene attivato a calcitriolo ad opera dei reni. Questo processo avviene grazie ad un enzima presente nelle cellule del tubulo prossimale. Il ruolo svolto da tale ormone è di stimolare l'assorbimento di calcio a livello intestinale e promuovere il riassorbimento di Ca e P in questo tratto di tubulo. Viene da sé che la sua produzione sia stimolata da bassi livelli di questi elettroliti nel torrente ematico, nonché dalla presenza del PTH (paratormone). Qualora, ad esempio, i livelli sanguigni di Ca aumentino, indirettamente viene inibita l'azione del calcitriolo a causa della concomitante inibizione alla produzione di PTH. È importante inoltre il feed-back negativo che la forma attiva della vitamina D svolge sul PTH per impedire un'eccessiva calcemia. (22) (40)

## **CAPITOLO 3**

### **LA STADIAZIONE IRIS**

Con il termine IRIS, acronimo che indica la International Renal Interest Society, la comunità scientifica internazionale identifica una stadiazione utile a semplificare la valutazione dei vari stadi della patologia renale cronica, l'approccio alla malattia e la scelta terapeutica. Inoltre, da poco tempo, questa società è intervenuta anche nella classificazione dell'insufficienza renale acuta. Il gruppo comprende rappresentanti da 10 paesi differenti ed è riconosciuto dalle associazioni veterinarie europee e americane. (46)

#### **3.1 I diversi stadi IRIS**

Attualmente esistono 4 stadi per la CKD, suddivisi in base al range di concentrazione plasmatica della creatinina, misurata in almeno due occasioni nel paziente stabile (tali valori derivano da studi effettuati su un largo numero di pazienti):

**Stadio 0** – Dall'anamnesi si riscontra che il soggetto è a rischio di sviluppare una patologia renale cronica a causa di una serie di fattori predisponenti come la razza di appartenenza, l'esposizione a tossici o la permanenza in un'area ad alta prevalenza di patologie infettive.

**Stadio I** - Nello stadio I il danno renale è minimo e iniziale ma la capacità di concentrare l'urina può essere mantenuta; questo ultimo sintomo si presenta quando i nefroni residui, e la GFR, cadono sotto il 33%. Inoltre, in tali condizioni, non vi è presenza di azotemia (i valori della creatininemia sono normali o al limite superiore del range di riferimento di laboratorio). Per questo motivo è necessario prendere in considerazione ulteriori parametri per inserire un paziente nel primo stadio, differenziandolo da un soggetto sano. (44) (24) Nello specifico il clinico deve valutare la concomitante presenza di alterazioni di forma dell'organo, incremento dei valori della creatininemia in campionamenti seriali ed eventualmente il riscontro di alterazioni bioptiche. Se il danno a carico del rene prosegue, il paziente si aggrava e passa nei successivi stadi; ciò non si verifica sempre, visto che alcuni animali possono rimanere

stabili all'interno di uno stesso stadio per anni. (24)

**Stadio II** - Il secondo stadio comprende quei soggetti ancora vicini alla casistica precedente, nei quali però l'azotemia inizia a presentarsi, seppure lieve, e i segni clinici possono essere iniziare a manifestarsi (la capacità di rispondere ad una disidratazione è ridotta così come la capacità di concentrare l'urina). Tuttavia, nel tardo stadio II, dove la capacità d'organo residua si aggira attorno al 25%, la riserva funzionale dei nefroni residui inizia a essere compromessa e si ha ulteriore accumulo di tossine. In questa fase, inoltre, il tentativo del rene di compensare attraverso l'ipertrofia e l'ipertensione glomerulare, comporta una progressione del danno. Si possono riscontrare iperparatiroidismo secondario e ipokaliemia.

**Stadio III** – Appartengono a questo stadio i soggetti nei quali il danno è progredito talmente tanto da ridurre ulteriormente la funzionalità renale e da portare, di conseguenza, alla manifestazione di azotemia moderata. I pazienti possono inoltre avere sintomatologia extrarenale.

**Stadio IV** – Questa è la fase più grave della patologia cronica. Il paziente è ad alto rischio di presentare sintomatologia sistemica e crisi uremiche. Le tossine possono essere presenti a livelli talmente alti che la sintomatologia extrarenale risulta spesso incompatibile con la vita; a meno che non si intervenga con un'emodialisi o un trapianto. Nello specifico è presente anemia, gastrite uremica, dolorabilità ossea e acidosi metabolica. (24) (49)

### **3.1.1 Selezione dei pazienti da stadiare**

La stadiazione IRIS è applicabile ai pazienti con CKD stabile dal momento che, in altre condizioni patologiche, la creatinina (parametro alla base della stadiazione) può subire variazioni repentine. Oltre a questo parametro ne esistono altri da valutare per un sotto raggruppamento dei pazienti; si possono utilizzare, infatti, la proteinuria e la pressione arteriosa sistemica. (24)

### **3.1.2 Classificazione dei pazienti sulla base della creatinina plasmatica**

Come detto in precedenza, il principale parametro valutato per l'inserimento del paziente in uno degli stadi IRIS è la concentrazione della creatinina plasmatica. Ciò deriva dal fatto che questa molecola, considerata il più utile marker indiretto della GFR, viene costantemente rilasciata dai muscoli scheletrici e liberamente filtrata ma non riassorbita né secreta a livello renale. Considerando quest'ultima caratteristica si capisce perché sia un parametro, insieme all'urea, molto utile nella valutazione della funzionalità dell'organo in questione. (26)

La creatinina si forma dalla degradazione della creatin-fosfato e della creatina, che sono appunto presenti nei muscoli e nel cibo, e non risulta influenzata dalla disidratazione se non quando questa arrivi a livelli tali da ridurre la GFR. Questo non significa però che il suo valore non sia influenzabile; difatti, il principale fattore che tende a modificarla è il rapporto fra il peso corporeo e la massa muscolare: il suo valore tenderà ad aumentare con la massa muscolare e a essere minore in un animale cachettico. Considerando quanto sopra scritto, la specificità del singolo prelievo è bassa e, di conseguenza, sono necessarie almeno due valutazioni ravvicinate con paziente a digiuno e ben idratato; è utile, inoltre, valutare la creatinina routinariamente per controllare l'andamento della patologia renale. (37) Da sottolineare che la concentrazione plasmatica è inferiore nei cuccioli e tende a raggiungere i livelli da adulto intorno all'anno di età.

Nella diagnostica di laboratorio, la concentrazione della creatinina nel sangue viene misurata utilizzando un campione ematico e seguendo il metodo cinetico Jaffè. La valutazione viene effettuata sul siero o sul plasma con eparina; l'importante è che il campione non sia emolizzato. La creatinina è stabile per 24h e, quindi, i prelievi la cui valutazione richiede qualche giorno di attesa, necessitano di un congelamento del campione. Il principio sul quale si basa la metodica diagnostica di questa molecola è la reazione della stessa con l'acido picrico, in ambiente alcalino, formando un composto giallo-arancio. L'intensità della colorazione che si crea in un certo intervallo di tempo è proporzionale alla concentrazione della creatinina presente nel campione. (29)

Nella seguente tabella 3.1 viene presentata la suddivisione IRIS in base alla concentrazione plasmatica della creatinina:

Stadio IRIS	Range creatininemia	Caratteristiche cliniche
0	<1,4 mg/dl nel cane <1,6 mg/dl nel gatto	Soggetto avente anamnesi che suggerisce il rischio di sviluppare CKD a causa di una serie di fattori predisponenti: esposizione a farmaci tossici, razza, alta prevalenza di malattie infettive, o età avanzata
I	<1,4 mg/dl nel cane <1,6 mg/dl nel gatto	Il paziente in questa fase non presenta azotemia ma è possibile riscontrarvi alterazioni precoci come anomalie alla palpazione etc.
II	1.4-1.9 mg/dl nel cane 1.6-2.7 mg/dl nel gatto	L'azotemia in questi soggetti è lieve. La sintomatologia è spesso assente o lieve
III	2.0-4.9 mg/dl nel cane 2.8-4.9 mg/dl nel gatto	L'azotemia è moderata ma spesso iniziano a presentarsi sintomi extrarenali
IV	> 5.0 mg/dl nel cane e nel gatto	L'iperazotemia è evidente e grave ed i sintomi extrarenali sono presenti

Tabella 3.1: stadiazione IRIS sulla base dei valori della creatinina plasmatica. (26)

Un breve accenno è d'obbligo in merito agli ultimi studi effettuati dal gruppo IRIS. Nello specifico è stata introdotta la valutazione della SDMA (Dimetilarginina simmetrica); parametro attualmente ritenuto più specifico per la funzionalità renale:

- Un paziente con un aumento persistente dell'SDMA oltre i 14µg/dl presenta una ridotta funzionalità renale. Ciò consente di inserire il soggetto, con concomitante creatininemia <1,4 nel cane e <1,6mg/dl nel gatto, nello stadio IRIS I.
- Nei pazienti IRIS II con scarso BCS (Body Condition Score), un SDMA superiore o uguale ai 25µg/dl può indicare che il grado di disfunzione renale è stato sottostimato. Per questi soggetti vanno seguite le indicazioni terapeutiche indicate per gli IRS III.
- Anche nel caso di soggetti IRIS III con scarso BCS, un SDMA superiore o uguale ai 45µg/dl può indicare una sottostima del grado di disfunzione renale. Vanno quindi seguite le linee di trattamento indicate per i pazienti IRIS IV.

Ricordiamo che i dati sono in continua evoluzione così come la correlazione tra il parametro SDMA e la gravità del danno renale. (49)



### 3.1.3 Classificazione sulla base della proteinuria

Oltre alla classificazione in dipendenza della cretininemia, i pazienti possono essere sottostadiati in base alla concentrazione urinaria delle proteine. A questo proposito è utile ricordare che la perdita di proteine attraverso le urine, in animali sani, non eccede i 10-20 mg/kg/die nel cane e i 30 mg/kg/die nel gatto (23); principalmente si tratta di piccole quantità di albumina che non riesce ad essere efficacemente riassorbita, enzimi, mucoproteine e immunoglobuline. Una proteinuria persistente con un sedimento inattivo è un indicatore di patologia renale cronica nei piccoli animali. Utile è sottolineare che, per la misurazione delle proteine nelle urine, sia meglio evitare il dipstick e affidarsi, invece, al test SAT (turbidimetrico acido sulfosalicilico), più specifico. (49)

La proteinuria è un parametro importante data la sua possibile presenza in ognuno dei 4 stadi IRIS ed è, assieme all'ipertensione, un fattore di rischio per un danno renale progressivo. Una volta assodato che la proteinuria è renale, si può classificare il fenomeno secondo il seguente schema (tabella 3.2) :

Rapporto PU/CU	Interpretazione
< 0,2	Il paziente non è proteinurico
0,2-0,4 nel gatto 0,2-0,5 nel cane	La proteinuria è borderline. I pazienti che presentano una proteinuria borderline persistente dovrebbero essere rivalutati entro 2 mesi e riclassificati appropriatamente.
> 0,4 nel gatto > 0,5 nel cane	Il paziente è proteinurico

Tabella 3.2: sottoclassificazione sulla base della proteinuria. (49)

Viene utilizzato il rapporto proteine urinarie/creatinina perché la sua alterazione dimostra una proteinuria persistente, a patto che vengano raccolti almeno 3 campioni di urine nell'arco di due settimane.(24)

Come già accennato in precedenza, la proteinuria in un soggetto affetto da CKD è considerato un fattore prognostico negativo. Ciò deriva, sostanzialmente, dal fatto che una proteinuria, indotta dall'ipertensione glomerulare tipica di questa patologia, promuove l'attivazione di geni infiammatori. Questi, a loro volta, inducono fibrosi cicatriziale e di conseguenza, perdita di ulteriori nefroni. (23)

### **3.1.4 Classificazione basata sulla pressione arteriosa sistemica**

Il valore della pressione arteriosa sistemica è condizionato da eventuali patologie renali e, di rimando, alterazioni eccessive di questo parametro creano problemi a tale apparato; possono risentirne tuttavia anche altri organi, come il cuore e gli occhi. Questi ultimi presentano un sintomo tipico conosciuto come retinopatia ipertensiva. Per la sottostadiazione in esame, occorre sottolineare che sono necessari degli accorgimenti qualora ci si trovi di fronte a razze che sono soggette a pressioni più elevate della norma. In questi casi vanno adottate le seguenti correzioni:

- Per la categoria a rischio minimo: <10 mmHg oltre il range di riferimento di razza.
- Per la categoria a rischio basso e moderato: 10-40mmHg oltre la soglia di riferimento.
- Per la categoria ad alto rischio: >40 mmHg oltre la soglia di riferimento per la razza.

Risulta utile sottolineare, inoltre, che la pressione andrebbe misurata più volte e nel tempo, di modo da controllarne le variazioni e stimare il grado di rischio del paziente; questa metodica si applica ai soggetti nei quali non sono presenti sintomi extrarenali. Nello specifico se il paziente si trova persistentemente in uno stadio di basso rischio, andrebbe rivalutata la pressione ogni 2 mesi. Se il soggetto persiste in uno stadio moderato anche dopo ripetute misurazioni e per oltre 2 mesi, allora iniziare un trattamento. Ancora, se il paziente si trova in uno stadio ad elevato rischio, rivalutare dopo una settimana e, qualora continui a perdurare l'elevata ipertensione, instaurare un trattamento. Infine, nel caso in cui siano presente una sintomatologia, iniziare una terapia immediatamente.

Di seguito la tabella 3.3 per mostrare la sottoclassificazione in base ai risultati della misurazione della pressione arteriosa:

<b>Livello di rischio</b>	<b>Pressione arteriosa sistolica</b>	<b>Pressione diastolica</b>	<b>Rischio sulla base di complicazioni extrarenali</b>
<b>Minimo o nessuno</b>	<b>&lt;150 mmHg</b>	<b>&lt;95 mmHg</b>	<b>Il rischio di danno d'organo è minimo o non sussiste. Altamente difficile trovare danni extrarenali</b>
<b>Basso</b>	<b>150-159 mmHg</b>	<b>95-99 mmHg</b>	<b>Basso rischio di danno all'organo.</b>  <b>Se le complicazioni extrarenali non sono presenti (Lnc)</b>  <b>Se le complicazioni extrarenali sono presenti (Lc)</b>
<b>Moderato</b>	<b>160-179 mmHg</b>	<b>100-119 mmHg</b>	<b>Il rischio di danno d'organo è moderato</b>  <b>Se le complicazioni extrarenali non sono presenti (Mnc)</b>  <b>Se le complicazioni extrarenali sono presenti (Mc)</b>
<b>Alto</b>	<b>&gt;180 mmHg</b>	<b>&gt;120 mmHg</b>	<b>Alto rischio di danno d'organo</b>  <b>Se le complicazioni extrarenali non sono presenti (Hnc)</b>  <b>Se le complicazioni renali sono presenti(Hc)</b>

Tabella 3.3: sottoclassificazione sulla base della pressione arteriosa. (24) (47)

## 3.2 La stadiazione nei pazienti con AKI

L'AKI è un termine utilizzato inizialmente in medicina umana per meglio riflettere l'ampio spettro delle patologie renali acute (7) e per meglio rinforzare il concetto che questa condizione comporta un danno continuo sia funzionale che parenchimale. Sempre in umana viene indicata come una rapida riduzione della filtrazione glomerulare nell'arco di ore o giorni (40). Tuttavia una definizione precisa per questo quadro patologico in medicina veterinaria è ancora oggetto di discussione. Di solito la suddetta condizione affligge reni di pazienti sani ma può presentarsi anche come scompenso di una CKD.

L'AKI, comprendendo sostanzialmente le patologie renali acute, è associata a un aumento rapido e progressivo di alcuni parametri clinici: uremia, creatininemia, fosfatemia, iperkaliemia variabile, acidosi metabolica; negli stadi finali generalmente il soggetto presenta oliguria o addirittura anuria. Inoltre, comprendendo anche le casistiche di Acute Renal Failure, si può presentare con un rapido declino delle proprietà emodinamiche, filtratorie o tubulointerstiziali del rene.

Bisogna specificare che, attualmente, non esistono markers validi per la stratificazione delle condizioni AKI, anche se alcuni si stanno dimostrando molto promettenti. Sussiste inoltre il problema che, seppure in umana siano stati progettati due schemi (RIFLE and AKIN) per stratificare l'estensione e la durata del danno e per predirne le manifestazioni cliniche (48), i criteri che li definiscono non sono applicabili agli animali; senza contare che, in questi ultimi, l'AKI si sviluppa più frequentemente al di fuori della clinica e risulta difficile, quindi, valutare i cambiamenti nella funzionalità d'organo nonché quantificarli.

Nonostante quanto scritto, il gruppo di studio IRIS ha ritenuto utile creare una stadiazione anche per la AKI di modo da caratterizzare più accuratamente la gravità della patologia. Essa si suddivide in V gradi e la classificazione non richiede che il paziente sia in una condizione stabile, basandosi sul fatto che le sue condizioni possono peggiorare, migliorare o che la patologia può evolvere in una forma cronica. La stadiazione in questione si basa sulla determinazione della creatinina plasmatica su paziente a digiuno, sulla formazione di urina e sulla possibilità di una RRT (Renal Replacement Therapy). Lo scopo è quello di aiutare lo sviluppo di una prognosi adeguata.

Nella pagina seguente è mostrata in tabella 3.4 la gradazione e la sottoclassificazione dell'AKI in base ai parametri sopradescritti.

Grado AKI	Creatininemia	Descrizione clinica
I	<1.6 (mg/dl) (<140 µmol/l)	AKI non azotemica.  a. AKI documentata: rilievi anamnestici, clinici, di laboratorio o evidenza tramite diagnostica di laboratorio di AKI, oliguria/anuria clinica, reattività al volume di fluidi tramite un aumento >1 ml/kg/hr nella produzione di urine entro 6 ore; e/o riduzione della creatinina plasmatica a livelli normali entro le 48h. e/o  b. Aumento progressivo, nel range non azotemico, della creatininemia > o uguale a 0.3 mg/dl durante un intervallo di 48h.  c. Oliguria misurata o anuria oltre le 6 ore.
II	1.7 – 2.5 mg/dl (141 – 220 µmol/l)	AKI lieve:  a. AKI documentata e azotemia stazionaria o progressiva.  b. Aumento progressivo azotemico della creatininemia nelle 48h o reattività al volume di fluidi con rapida diminuzione di oliguria e azotemia.  c. Oliguria o anuria oltre le 6 ore.
III	2.6 – 5.0 mg/dl (221 – 439µmol/l)	AKI moderata o grave:  a. AKI documentata e aumento della gravità di azotemia e insufficienza funzionale del rene
IV	5.1 – 10.0 mg/dl (440 – 880 µmol/l)	Uguale al grado 3
V	>10.0 mg/dl (>880 µmol/l)	Uguale al grado III

Tabella 3.4: gradazione IRIS per l'AKI.

I pazienti riconosciuti e gestiti come gradi I e II possono riguadagnare un'adeguata funzionalità renale nell'arco di 2 o 5 giorni e, solitamente, necessitano di una terapia di supporto per poco tempo. I pazienti con gradi più alti o quelli che peggiorano, possono necessitare di una terapia supportiva per più tempo con lo scopo di recuperare un'adeguata funzionalità renale. I gradi AKI finali portano alla morte entro pochi giorni, a meno che non venga instaurata una RRT per un tempo indefinito.

Oltre a questa stadiazione ufficiale, esiste una sottogradazione sulla base di parametri clinicamente importanti. Ogni paziente può essere, difatti, ulteriormente classificato a seconda del quantitativo di urina prodotta in: oligoanurico (O) se < 1ml/kg/hr o non oligurico (NO) se > 1ml/kg/hr. Inoltre viene sottoclassificato sulla base della necessità o meno di una RRT. La valutazione della produzione di urina è importante a causa della sua correlazione con il contributo patologico o funzionale al danno renale e della sua influenza sulla presentazione, sulle opzioni terapeutiche e sul

risultato dell'AKI. La sottoclassificazione in base alla necessità di una RRT è stabilita, invece, sulla base di quanto sia necessario correggere conseguenze iatrogene o cliniche dell'AKI, rischiose per la vita del paziente. Un intervento di RRT può essere necessario in uno qualsiasi dei gradi del quadro patologico.(48)

## **CAPITOLO 4**

### **IL SODIO**

Come già ampiamente affermato, il sodio è un catione presente principalmente nel comparto extracellulare dove mantiene un'elevata concentrazione grazie allo scambio attivo, attraverso la membrana cellulare, con il potassio. Fisiologicamente il  $\text{Na}^+$  viene assorbito a livello intestinale ed eliminato maggiormente per via renale e, in condizioni normali, il suo range di concentrazione extracellulare è di 135-145 mEq/L. Questa molecola rappresenta il principale agente di condizionamento dell'ECF, vista la sua implicazione predominante nella generazione attiva di flusso osmotico; inoltre, un'alterazione dell'omeostasi idrica genera potenzialmente una ipo- o una ipernatremia. (3). I reni svolgono un ruolo chiave nel mantenimento di questo equilibrio.(12) Utile anche ricordare che, essendo il sodio sostanzialmente ristretto al comparto extracellulare, il suo quantitativo organico totale determina il volume dell'ECF. (38) Quando i barocettori percepiscono un eccesso volumetrico dell'ECF, i reni sono stimolati ad eliminare sodio; al contrario, una diminuzione dell'ECF stimola una ritenzione del catione suddetto, di modo da espanderlo nuovamente.

Un concetto molto importante e intimamente legato alla funzione del sodio è quello dell'osmolalità. Essa si riferisce alla concentrazione di particelle osmoticamente attive all'interno di una soluzione; viene misurata in mOsm/kg e dipende dalla quantità di acqua circolante. Un'aumentata assunzione di essa, difatti, diminuisce l'osmolalità plasmatica per diluizione di quelle osmoticamente attive. Situazione inversa avviene quando si ha eccessiva deplezione di acqua. Dal momento che il sodio, invece, rappresenta il principale responsabile di questa proprietà, ne è correlato tramite una proporzionalità diretta. Il range normale di osmolalità nel cane è 290-310 mOsm/kg e nel gatto, invece, è 290-330 mOsm/kg. (3)

#### **4.1 Omeostasi del sodio a livello renale**

Il sodio è filtrato dal glomerulo e riassorbito dal tubulo. Circa il 67% di quest'ultimo processo avviene nel tubulo prossimale, isosmoticamente con l'acqua e viene trasportato in cotrasporto con il glucosio, aminoacidi e fosfati mentre viene scambiato con gli  $\text{H}^+$ . (12) L'energia metabolica per il suo trasporto è richiesta

dall'enzima  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasi, presente sulla membrana basolaterale delle cellule tubulari, il quale trasporta il sodio dal citoplasma all'interstizio peritubulare. Ciò mantiene una bassa concentrazione intracellulare di questo catione, promuovendone il riassorbimento dal lume. Inoltre il riassorbimento del catione in questione, assieme agli ioni  $\text{HCO}_3^-$  e ad altri soluti, facilita la concentrazione di cloro nel lume tubulare, permettendone il successivo riassorbimento nella porzione distale del tubulo prossimale. In questa sede, difatti, il sodio viene riassorbito principalmente assieme al cloro tramite scambio con gli idrogenioni.

Circa il 25% di  $\text{Na}^+$  viene riassorbito, insieme al cloro, nel tratto discendente e ascendente dell'ansa di Henle passivamente; nella sola porzione ascendente, invece, viene trasportato al di fuori del lume attraverso scambio con gli ioni  $\text{H}^+$  e in cotrasporto con una molecola di  $\text{K}^+$  e due di cloro.

In ultimo un 5% viene riassorbito nel tubulo contorto distale. Nella prima porzione il sodio passa in cotrasporto con il cloro.

Nel dotto collettore, infine, avviene il riassorbimento di sodio in dipendenza delle necessità corporee e delle fluttuazioni nella dieta. A questo livello la molecola entra passivamente, attraverso la membrana luminale, attraverso dei canali dedicati. Ciò crea un ambiente utile anche al riassorbimento di cloro. Molto importante è ricordare che, proprio in questo tratto, agisce l'aldosterone, andando a incrementare il numero dei canali aperti per il  $\text{Na}^+$ . (12) (18)

## **4.2 Meccanismi che condizionano l'escrezione del sodio**

Considerando che la regolazione del sodio corporeo è fondamentale al fine di evitare fenomeni osmoticamente dannosi per la cellula, l'organismo interviene con meccanismi diversi in modo da mantenere una concentrazione di questo elettrolita compatibile con la vita. (38) (12) Innanzitutto bisogna porre attenzione al fatto che un aumento spontaneo (primario) della GFR incrementa conseguentemente il carico filtrato di tutti i soluti normalmente soggetti a questo processo; ciò consente anche un maggior riassorbimento di sodio, dato che questo evento avviene in concomitanza con quello di altre molecole. Interessare notare, invece, che in corso di aumentata assunzione di sodio si ha aumento della sete e aumento del volume dell'ECF. Questo evento porta ad un aumento della pressione idrostatica a livello dei capillari glomerulari e ad un



conseguente aumento compensatorio (secondario) della GFR; lo stiramento della parete delle arteriole afferenti riduce la secrezione di renina e, come effetto conseguente, sussiste un ridotto riassorbimento di sodio e un aumento della natriuresi. Ad influenzare la frazione di sodio effettivamente escreto intervengono anche altri meccanismi:

- **Aldosterone**: ormone prodotto dal surrene in risposta ad una ridotta volemia o ad una ridotta concentrazione di sodio, che stimola il riassorbimento di questa molecola a livello tubulare. A sua volta, l'aldosterone viene secreto sotto stimolo dell'angiotensina II, dell'iperkaliemia e dell'ormone adrenocorticotropo; viene inibito, invece, dalla dopamina e dal peptide natriuretico atriale.
- **Forze di Starling**: se la GFR aumenta senza un incremento nel flusso ematico renale, la frazione di filtrazione (GFR/RBF) aumenterà e più acqua e sodio verranno filtrati. In conseguenza di ciò, il sangue a livello dei capillari peritubulari presenterà una minore pressione idrostatica e una maggiore pressione oncotica. Nel lume tubulare, invece, le forze avranno una forza inversa e ciò faciliterà il riassorbimento di acqua e sodio riducendo le perdite di queste componenti con le urine. Nella situazione in cui si abbia un aumento di sodio e dell'ECF, le proteine ematiche saranno diluite e la pressione idrostatica aumenterà a livello dei capillari peritubulari a discapito della pressione oncotica. Ciò si traduce in una minore ritenzione di sodio.
- **Catecolamine**: le catecolamine promuovono una vasocostrizione principalmente a carico dell'arteriola efferente; ciò si traduce in un aumento nel riassorbimento di acqua e sodio per i motivi specificati nel meccanismo precedente. Inoltre, queste molecole promuovono direttamente il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  attraverso una stimolazione  $\alpha 1$ -adrenergica e il rilascio di renina attraverso una stimolazione  $\beta 1$ -adrenergica sull'apparato juxtaglomerulare.
- **Angiotensina II**: Il suo rilascio è stimolato da una ridotta perfusione renale percepita a livello delle arteriole afferenti. Come risultato, essa determina principalmente una vasocostrizione nell'arteriola efferente con una riduzione della pressione idrostatica ed un aumento di quella oncotica peritubulare; tutto

ciò, come spiegato, favorisce il riassorbimento di acqua e sodio. Inoltre, l'angiotensina II stimola direttamente lo scambio  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  a livello del tubulo prossimale.

- **Peptide natriuretico atriale**: si tratta di una proteina sintetizzata e stoccata nei miociti atriali finché non ne viene stimolato il rilascio in risposta a una distensione atriale causata da un aumento della volemia. Il suo effetto è quello di facilitare l'escrezione del sodio tramite la vasocostrizione dell'arteriola efferente; ciò aumenta la GFR grazie anche sullo stimolo delle cellule mesangiali che, rilassandosi, aumentano l'area di superficie utile per la filtrazione. Un ulteriore effetto è quello di inibire il riassorbimento di sodio diminuendo la produzione di angiotensina II e limitandone l'effetto a livello del tubulo prossimale. Infine inibisce la secrezione di aldosterone.
- **Natriuresi pressoria**: l'eliminazione di sodio e acqua sono incentivate da un aumento della pressione arteriosa renale anche quando non c'è variazione nella GFR. Questo meccanismo è esclusivamente intrarenale e non richiede l'intervento di stimoli ormonali. (12)

### 4.3 Iponatremia

L'iponatremia è una condizione nella quale i livelli ematici di sodio scendono sotto la soglia dei 137 mEq/L. Essa può conseguire a un'aumentata assunzione di acqua, a una perdita eccessiva di sodio o ad entrambe. (3) Questa situazione clinica necessita attenzione dal momento che, una riduzione nella concentrazione di  $\text{Na}^+$ , può determinare una riduzione dell'osmolalità plasmatica con conseguente ingresso di liquido all'interno della cellula e rigonfiamento della stessa; un aumento del contenuto di liquido nel cervello, superiore al 10%, è incompatibile con la vita. (12) Per questo motivo, il primo passo per lo studio di un paziente affetto è valutare la tonicità plasmatica la quale, assieme allo studio del grado di idratazione e del volume plasmatico, ci permette di classificare la patologia:

- **Iponatremia con ridotta osmolalità plasmatica** che a sua volta può essere

classificata sulla base del volume plasmatico circolante:

***Associata a ipovolemia.*** Perchè un soggetto con ridotto volume plasmatico, sviluppi iponatremia, il deficit di sodio deve superare quello di acqua. La causa può essere una perdita di fluido dal tratto gastrointestinale (vomito o diarrea) e, di solito, la perdita di acqua in questi casi è ipotonica ma il paziente risulta ugualmente iponatremico a causa dell'intervento compensatorio dell'organismo. La riduzione del volume plasmatico circolante, difatti, riduce la GFR stimolando i reni a ritenere acqua e soluti. Viene inoltre stimolato il rilascio di ADH con ulteriore ritenzione di liquidi e, infine, viene stimolata la sete. Tutto ciò porta a diluizione delle componenti plasmatiche.

Perdite del terzo spazio possono avvenire in corso di effusioni pleuriche o peritoneali e in corso di pancreatite. In questi casi i pazienti possono avere anche una lieve iperkaliemia dovuta alla deplezione di volume plasmatico e al basso flusso a livello tubulare che impedisce l'escrezione del potassio.

Perdite cutanee dovute a ustioni.

Perdite renali (patologie renali, ipoadrenocortcismo, somministrazione di diuretici). Quando le cause di un'iponatremia e iperkaliemia sono sconosciute, risulta sempre utile effettuare un test di stimolazione con ACTH, il cui fine è quello di escludere l'ipoadrenocorticismo.

***Associata a normovolemia.*** Eventuale causa può essere una polidipsia psicogena. Questa condizione interviene solitamente nei cani di taglia grande ma può essere anche il risultato di uno stress o di una ricerca ostentata dell'attenzione del padrone.

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH causa il rilascio di tale ormone senza che vi sia uno stimolo osmotico o non osmotico. Questa patologia è rara nel cane e i casi riscontrati sono stati associati a dirofilariosi e carcinomi.

Il coma da mixedema in caso di ipotiroidismo grave. L'iponatremia in corso di questa patologia avviene presumibilmente a causa del ridotto

flusso di fluido tubulare e allo stimolo non osmotico al rilascio di ADH.

La somministrazione di fluidi ipotonici o farmaci con effetti antidiuretici.

***Associata a ipervolemia.*** Una delle cause più comuni è l'insufficienza cardiaca congestizia. L'iponatremia può avvenire, a dispetto della presenza di aumentata concentrazione di sodio ematico e di aumentato volume, nei pazienti con ascite o edema. L'organismo percepisce una riduzione del volume circolante e i meccanismi compensatori determinano ritenzione di liquido. Ciò avviene a causa della ridotta perfusione renale che aumenta la ritenzione di sodio tramite i meccanismi già descritti. La riduzione della perfusione, la riduzione della GFR e il riassorbimento di sodio portano a un minor convoglio di liquido tubulare ai tratti tubulari deputati alla diluizione e a ridotta escrezione di acqua. Inoltre, la riduzione del volume arterioso porta a una stimolazione non osmotica dell'ADH, con ulteriore ritenzione di liquido. A causa di quanto appena scritto il sodio, seppur presente in quantità superiori al normale, viene diluito risultando in una iponatremia.

Grave patologia epatica. In questi pazienti la riduzione del volume plasmatico è causata probabilmente dalla ridotta pressione oncotica a causa dell'ipoalbuminemia. Il meccanismo è il solito ed è legato alla stimolazione dell'ADH. I soggetti con insufficienza epatica intercorrono in questa sintomatologia a causa della marcata vasodilatazione periferica; contribuiscono anche la ridotta gittata cardiaca e l'ipotensione arteriosa.

Sindrome nefrosica. La causa dell'iponatremia è data, anche in questo caso, dalla ridotta pressione oncotica causata dall'ipoalbuminemia.

Grave insufficienza renale. In questi pazienti la continua polidipsia in presenza di uno scarso numero di nefroni funzionanti in grado di eliminare acqua, porta a un aumento del volume circolante. Per questo motivo sopraggiunge una iponatremia da diluizione.

- **Iponatremia con osmolalità plasmatica normale (Pseudoiponatremia).** Questa condizione è un artefatto causato dalla eccessiva presenza di lipidi o proteine nel

torrente ematico e quindi nel campione. Con le metodologie di laboratorio, utilizzate per la misurazione della concentrazione plasmatica di sodio, una presenza eccessiva di queste molecole può indurre un'iponatremia. In questi pazienti l'osmolalità è normale, perchè i lipidi e le proteine sono molecole molto grandi e contribuiscono poco all'osmolalità plasmatica; quella calcolata è bassa, a causa della iponatremia fittizia, ma quella misurata è normale.

- **Iponatremia con osmolalità plasmatica aumentata.** Quando un soluto non permeante viene aggiunto, il liquido fuoriesce dalla cellula e l'osmolalità plasmatica aumenta. In questo modo si riduce la concentrazione di sodio ma le molecole iniettate aumentano l'osmolalità.

Diabete mellito in corso del quale un aumento della glicemia può determinare una diminuzione della concentrazione plasmatica di sodio. Inoltre, nei pazienti diabetici, sussiste anche un aumento della lipidemia e della proteinemia, le quali contribuiscono alla diminuzione del sodio ematico.

Somministrazione di soluzioni ipertoniche e la somministrazione di diuretici osmotici come il mannitolo. (38) (3) (12)

### **4.3.1 Sintomatologia**

I segni clinici dell'iponatremia sono principalmente neurologici e sono correlati più alla rapidità di insorgenza della carenza di sodio che alla sua gravità. Nello specifico si possono riscontrare letargia, anoressia, vomito, debolezza, incoordinazione, disorientamento e coma. Questi sintomi si presentano generalmente quando la concentrazione plasmatica di sodio scende sotto i 125 mEq/L e sono assenti nelle iponatremie lievi o croniche. (3) (12)

### **4.4 Ipernatremia**

L'ipernatremia è una condizione nella quale la concentrazione di sodio supera i 155 mEq/L nel cane e i 162 mEq/L nel gatto. L'animale è generalmente protetto dall'insorgere di tale situazione dalla sete intensa, e questo la rende meno comune come condizione rispetto ad altre legate al sodio. Le cause principali sono: perdita di acqua, perdita di fluidi ipotonici o un'eccessiva assunzione di sodio; ciò causa ipertonicità

dell'ECF.

### **Animale normovolemico**

Perdita di acqua pura. La perdita di acqua senza la possibilità di ripristinarne il volume è la causa più comune di ipernatremia. Il paziente è normovolemico a causa della redistribuzione del liquido e dei meccanismi compensatori dell'organismo. Un evento che comporta perdita di acqua può essere conseguenza di ipodipsia per disturbi neurologici o di diabete insipido.

Aumentate perdite insensibili di fluidi possono determinare ipernatremia specialmente nel caso in cui ci sia respiro affannoso da colpo di calore, febbre o esercizio.

Anche un'inadeguata accessibilità alle fonti di acqua determina ipernatremia.

### **Perdita ipotonica di fluido con ipovolemia**

Quando il fluido perso è ipotonico la fuoriuscita compensatoria dalla cellula è minore rispetto a quando viene perduta acqua pura. Per questo motivo c'è una riduzione maggiore dell'ECF. I casi più comuni possono essere extrarenali come le perdite causate da vomito e diarrea, perdite del terzo spazio e perdite cutanee, oppure renali come una diuresi osmotica (diabete mellito), l'uso di diuretici come i corticosteroidi e la furosemide e le perdite propriamente renali come la poliuria acuta e la diuresi postostruttiva.

### **Aumento di sodio associato a ipervolemia**

L'eccessiva assunzione di sodio alimentare causa ipertonicità. In questo caso l'ipernatremia può essere anche iatrogena come avviene nella somministrazione di soluzioni ipertoniche contenenti sodio; ne sono esempio quelle utilizzate per la rianimazione cardiaca, o come nel caso dell'alimentazione parenterale.

Iperaldosteronismo primario che conduce a ritenzione eccessiva di sodio.

#### **4.4.1 Sintomatologia**

La sintomatologia più grave nell'ipernatremia riguarda il cervello. In condizioni di ipertonicità plasmatica, il liquido tende ad uscire dalle cellule e ciò porta a una riduzione del volume cerebrale e a disidratazione neuronale con possibile rottura di vasi. Come nel caso dell'iponatremia, la gravità dei sintomi dipende più dalla rapidità dell'insorgenza del disturbo che dal grado di aumento del sodio. Difatti, il cervello è in grado di produrre osmoli per impedire l'eccessiva fuoriuscita di liquido dalla cellula, nel caso in cui il disturbo si sviluppi lentamente. (3) (12)

## **CAPITOLO 5**

### **IL POTASSIO**

Il cane e il gatto hanno generalmente un quantitativo di potassio di ~50 mEq/kg, di cui il 98% è dentro la cellula. La concentrazione plasmatica normale è di 3.6- 5.6 mEq/L e variazioni gravi nella concentrazione di potassio sono incompatibili con la vita. Nello specifico, la funzione di questa molecola è di mantenere un volume cellulare normale ed è importante per la funzionalità enzimatica responsabile degli acidi nucleici, glicogeno e sintesi proteica; inoltre è implicato nella generazione di un normale potenziale di membrana a riposo. Ad influire maggiormente su questo ultimo parametro è il rapporto  $K_i/K_e$ , ossia tra la concentrazione del catione nei due compartimenti principali e inoltre, il suddetto è mantenuto dalla pompa Na/K-adenosintrifosfatasi presente sulla membrana cellulare che scambia 3 molecole di sodio per 2 di potassio. Quest'ultimo passaggio genera una carica netta negativa. Considerando che l'eccitabilità di un tessuto è determinata dalla differenza tra il potenziale a riposo e il potenziale soglia, minore è la differenza e maggiore sarà l'eccitabilità. Da quanto scritto sopra si deduce che un'ipokaliemia, riducendo il potenziale a riposo e rendendolo maggiormente negativo, iperpolarizza la cellula. Ciò rende la differenza con il potenziale soglia maggiore e l'eccitabilità tissutale diminuisce.

Nel caso in cui la concentrazione plasmatica di potassio aumenti, vi sarà un'iniziale maggiore eccitabilità cellulare, ma se il potenziale a riposo decresce oltre il potenziale soglia, sussiste depolarizzazione ma non ripolarizzazione, cosa che rende la cellula non ulteriormente eccitabile. (43) (25) (11)

#### **5.1 Meccanismi che regolano l'equilibrio del potassio**

Il potassio è regolato sia da fattori esterni che interni e la sua principale fonte è la dieta, mentre la principale via di eliminazione è attraverso le urine e in minima parte attraverso il colon. Quando sopraggiunge un sovraccarico cronico di  $K^+$ , l'organismo risponde aumentando la secrezione attraverso colon e urine, nonché stimolando la cattura del catione ad opera di fegato e muscoli; quest'ultimo effetto è mediato da insulina e catecolamine. Nei casi in cui, invece, sia presente una deplezione di potassio, sopraggiunge una minore secrezione di aldosterone con soppressione dell'eliminazione



di ioni  $K^+$  da parte del rene. Allo stesso tempo viene promosso il riassorbimento a livello del dotto collettore.

I meccanismi endogeni che intervengono in caso di sovraccarico ematico di potassio sono: un'aumentata escrezione da parte del renale e del colon e una aumentata traslocazione all'interno della cellula; ciò previene un aumento acuto della kaliemia, condizione incompatibile con la vita del paziente. L'insulina e la stimolazione sui recettori adrenergici da parte dell'epinefrina consentono la captazione del potassio all'interno delle cellule epatiche e muscolari.

Oltre a questi meccanismi, la concentrazione organica di potassio viene influenzata dall'equilibrio acido-base. In condizioni normali gli ioni  $H^+$  si muovono con relativa facilità attraverso la membrana cellulare e il potassio tende a spostarsi in direzione opposta per mantenere l'elettroneutralità. Generalmente, durante l'acidosi, gli ioni  $K$  si spostano al di fuori della cellula scambiandosi con gli ioni  $H^+$ ; in corso di alcalosi il movimento è contrario. Se viene somministrato bicarbonato, ad esempio, il potassio ritornerà all'interno della cellula. (11)

## **5.2 Regolazione renale del potassio**

La regolazione del potassio avviene principalmente a livello renale, dove circa il 70% di quello filtrato viene riassorbito dal tubulo prossimale, mentre la regolazione finale avviene nel dotto collettore. In quest'ultimo tratto il catione viene sia riassorbito che secreto a seconda delle necessità corporee. Fisiologicamente, nel tubulo prossimale, il potassio viene riassorbito attraverso la via paracellulare assieme all'acqua; questo meccanismo concentra il catione e ne determina un ulteriore riassorbimento. Per attraversare la membrana basolaterale, il potassio usa sia dei canali dedicati che un cotrasporto assieme al cloro. Da ricordare che a questo livello avviene anche lo scambio con il sodio, che entra nell'interstizio scambiandosi con il potassio. Successivamente, nell'ansa, il potassio subisce sia secrezione che riassorbimento. Il primo passaggio avviene attraverso la membrana luminale, tramite canali appositi mentre il riassorbimento avviene sia tramite la via paracellulare, secondo un gradiente elettrochimico, che tramite il cotrasporto  $Na-K-2Cl$ ; quest'ultimo consente il riassorbimento dal lume mentre per passare la membrana basolaterale viene sfruttato un cotrasporto con il cloro. Nel tubulo distale sussiste un riassorbimento di sodio e

secrezione di cloro che viene riciclato immettendo nel lume potassio. Inoltre lo scambio con il sodio a livello della membrana basolaterale permette di mantenere una elevata concentrazione di potassio all'interno della cellula; questo facilita ulteriormente la sua secrezione nel lume. La regolazione all'altezza del dotto collettore avviene sia ad opera delle cellule principali che delle cellule intercalate. La prima tipologia di cellule è deputata alla secrezione di potassio all'interno del lume; tale eliminazione è facilitata da canali elettrogenici per il sodio che, muovendo il catione all'interno della cellula, rendono il lume negativo. Le cellule intercalate A, invece, contengono sia  $H^+-ATPasi$  che  $H^+-K^+-ATPasi$ , nella porzione liminale della parete, e consentono un controtrasporto  $Cl^-HCO_3^-$  insieme a canali per il cloro e il potassio nella membrana basolaterale. La concomitante presenza di anidrasi carbonica all'interno delle cellule tubulari permette l'escrezione di  $H^+$  e un riassorbimento di  $K^+$  e bicarbonato. Inoltre esistono anche le cellule intercalate B che hanno la funzione di secernere ioni bicarbonato. (11) (20)

### **5.3 Fattori che influenzano l'escrezione renale di potassio**

Il potassio assunto con la dieta successivamente aumenta la sua concentrazione nell'ECF. Questo porta a un movimento verso l'interno della cellula tubulare in cambio di sodio e a una successiva eliminazione di ioni  $K^+$  nel tubulo. Un ormone che svolge un ruolo importante nella regolazione renale del potassio è l'aldosterone; la sua stimolazione, difatti, è promossa direttamente dall'iperkaliemia ma anche da una riduzione del pH extracellulare e dall'iponatremia. L'effetto principale di questo ormone è la promozione del riassorbimento di sodio a livello renale e la concomitante secrezione di ioni  $K^+$  e  $H^+$ . In particolare viene facilitato l'ingresso di  $K^+$  all'interno della cellula, grazie allo scambio con il sodio, e ne aumenta i canali per l'escrezione a livello luminale.

A influenzare l'escrezione di potassio a livello renale interviene inoltre il flusso tubulare distale. Se difatti questo aumenta, il catione in questione viene secreto maggiormente in quanto, appena introdotto nel lume, viene subito portato via dal movimento del liquido tubulare; una diminuzione del flusso, invece, determina una minore secrezione di potassio data la riduzione del gradiente chimico per la diffusione dalle cellule principali al tubulo.

Normalmente il riassorbimento di sodio genera un lume negativo, anche se questa negatività viene contrastata in parte dal riassorbimento di cloro. Nei casi in cui vi sia un eccesso di molecole negative non riassorbibili, come ad esempio  $\text{HCO}_3^-$  all'interno del lume e questo genera un ambiente eccessivamente negativo, la carica in questione può essere facilmente dissipata e il potassio viene secreto in quantità più elevate. Anche in corso di alcalosi metabolica viene secreto potassio in maggior quantità a causa della elevata presenza di bicarbonati all'interno delle porzioni distali del tubulo. Sempre in corso di alcalosi il cloro a livello tubulare diminuisce e questo può promuovere l'escrezione di potassio.

Un'aumentata assunzione di sodio determina una conseguente secrezione di potassio per due motivi. Innanzitutto, una maggior presenza di  $\text{Na}^+$  a livello del tubulo distale porta al passaggio di questo, secondo un gradiente di concentrazione, oltre la cellula tubulare meccanismo che comporta una maggiore attività di scambio  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  oltre la membrana basolaterale, promuovendo una secrezione di potassio nel lume. Inoltre il maggior trasporto di sodio nel lume aumenta il flusso nel tubulo portando ad ulteriore secrezione per i motivi già spiegati.

Anche una aumentata assunzione di potassio ne determina una maggiore secrezione a causa degli effetti dell'aldosterone sulla membrana laterale e sui canali del potassio. In caso di ridotta assunzione, in opposizione, la tendenza è quella di risparmiare il catione sia grazie alla ridotta secrezione che al maggior riassorbimento da parte delle cellule intercalate.

In corso di acidosi metabolica acuta da somministrazione di acidi minerali il potassio viene secreto in quantità minore dal momento che gli ioni  $\text{H}^+$  vengono scambiati con il  $\text{K}^+$  intracellulare per essere tamponati dalle proteine; ciò avviene anche a livello della cellula tubulare portando ad una riduzione della concentrazione al suo interno di potassio e a una sua conseguente minore secrezione nel lume. Nella acidosi acuta metabolica, invece, il lattato e i chetoacidi, caricati negativamente, possono passare la membrana cellulare mantenendo l'elettroneutralità, senza bisogno di fuoriuscita di potassio dalla cellula. Inoltre, un'aumentato carico di bicarbonati filtrati a livello del tubulo distale porta ad una minore dissipazione dell'elettro negatività e a una conseguente maggiore eliminazione di potassio. Inoltre, per il principio di scambio  $\text{H}^+-\text{K}^+$ , un'alcalosi determina l'ingresso del potassio nella cellula tubulare aumentandone la secrezione. (11)

## 5.4 Ipokaliemia

CAUSE DI IPOKALIEMIA
Diminuita ingestione
Traslocazione ECF-ICF
Aumentata perdita

Tabella 5.1: cause di ipokaliemia.

L'ipokaliemia è definita come una concentrazione ematica di potassio al di sotto dei 3,5 mEq/L. (43)

Le cause che possono generare questa diminuzione sono molteplici e tra di esse vi può essere un'ipokaliemia da diminuita assunzione o iatrogena. Nel primo caso raramente si riscontra un abbassamento del potassio ematico a meno che l'animale non venga alimentato con diete non equilibrate o abbia patologie croniche che determinano anoressia. Le cause iatrogene, invece, sono dovute ad una somministrazione prolungata di fluidi a basso tenore di potassio.

Un'altra causa di ipokaliemia può essere una traslocazione di questo catione all'interno della cellula senza alterarne la concentrazione totale. Questa redistribuzione può avvenire, ad esempio, per secrezione o inoculazione di insulina, catecolamine e in corso di alcalosi metabolica. L'insulina e le catecolamine portano all'ingresso di potassio nella cellula grazie allo stimolo del trasporto  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  attraverso la membrana cellulare, mentre l'alcalosi metabolica genera ipokaliemia a causa dello scambio tra il potassio e gli ioni  $\text{H}^+$  che escono dalla cellula per rispondere all'innalzamento del pH.

Infine l'ipokaliemia può essere indotta da un'aumentata perdita di potassio o per via renale o per via gastrointestinale. In corso di diarrea prolungata o di ostruzione con vomito il potassio viene eliminato in maniera eccessiva dall'organismo. Come conseguenza delle aumentate perdite di liquidi e della alcalosi riflessa, il potassio viene secreto maggiormente nel lume tubulare. Inoltre viene secreto aldosterone in risposta alla deplezione dell'ECF e viene veicolato più sodio e bicarbonati alla porzione distale del tubulo; questi fattori aumentano la tendenza del rene a secernere ioni  $\text{K}^+$ . Le perdite renali, oltre alla situazione descritta appena sopra, possono essere conseguenza di CKD nel gatto. Il motivo principale dell'ipokaliemia, in questo caso, deriva dalla aumentata

perdita nel nefrone per la poliuria e a una ridotta assunzione a causa dell'inappetenza. Perdite urinarie di potassio possono avvenire anche in corso di diuresi postostruttive e in corso di acidosi ipercloremica del tubulo renale distale. Una diminuzione della concentrazione ematica di potassio può essere indotta anche dalla somministrazione di agenti esogeni quali ad esempio i diuretici d'ansa che riducono il riassorbimento di Na<sup>+</sup> e al tempo stesso inducono la secrezione di K<sup>+</sup>. Anche i mineralcorticoidi possono generare ipokaliemia a causa della loro azione aldosterone mimetica. Nel morbo di Cushing non trattato, inoltre, seppure la secrezione sia di glucocorticoidi, può sopraggiungere una minima attività mineralcorticoide ma la carenza di potassio deriva dall'aumentato afflusso di sodio al tubulo distale. Un iperaldosteronismo primario, generalmente dovuto ad adenoma della surrenali, provoca una maggiore secrezione di aldosterone con gli effetti citati sopra. In ultimo, una carenza di magnesio genera una ipokaliemia refrattaria alla terapia; il meccanismo per il quale queste due condizioni siano legate non è ancora del tutto chiaro.

Risulta interessante sottolineare che, per differenziare le cause renali da quelle extrarenali, si può calcolare l'escrezione frazionata del potassio:

$$(U_k/S_k)/(U_{cr}/S_{cr}) \times 100$$

dove U<sub>k</sub> è la concentrazione urinaria di potassio, S<sub>k</sub> la sua concentrazione ematica mentre U<sub>cr</sub> e S<sub>cr</sub> sono le concentrazioni rispettivamente urinaria ed ematica di creatinina. Nelle perdite extrarenali l'escrezione frazionata dovrebbe essere inferiore al 4% mentre in quelle renali il valore supera tale percentuale. (43) (11)

### **5.4.1 Sintomatologia**

Le manifestazioni cliniche dell'ipokaliemia sono legate principalmente alla sfera neurologica e muscolare. Difatti, come già spiegato, la riduzione di potassio genera un iperpolarizzazione delle membrane cellulari con conseguente incapacità nella generazione di un potenziale d'azione nei neuroni e miociti. In generale si afferma che la sintomatologia è legata alla gravità della diminuzione del K<sup>+</sup>; se questa è lieve, il paziente è solitamente asintomatico, se moderata (< 3 mEq/L) osserviamo debolezza muscolare e letargia, se la riduzione è grave risulta importante anche la debolezza muscolare potenzialmente associata a rabdomiolisi. Particolare è la presenza nel gatto

della ventroflessione del collo a causa della debolezza dei muscoli cervicali.

In corso di ipokaliemia si possono riscontrare, inoltre, sintomi cardiovascolari quali le aritmie che sono causate dal ritardo nella ripolarizzazione ventricolare e a un aumento della durata del potenziale d'azione.

La deplezione di potassio ha effetti importanti anche sul rene. Determina, difatti, una poliuria e polidipsia a causa dell'incapacità del tubulo di rispondere all'ADH dove, in pratica, viene diminuita l'espressione dei canali per l'acqua responsivi a questo ormone. Inoltre la minore concentrazione di  $K^+$  incrementa la formazione renale di ammoniaca con conseguente escrezione di acidi oltre che incentivare il riassorbimento di sodio per aumento del controtrasporto  $Na^+-H^+$ . Tuttavia, meno sodio viene riassorbito nelle porzioni successive a causa della minore secrezione di aldosterone; causata dalla riduzione di potassio nell'ECF delle surrenali. Questo minor riassorbimento porta a una riflessa minore secrezioni di ioni  $K^+$  e ioni  $H^+$  a causa della riduzione dell'elettronegatività. Da questo deriva che l'aumentata formazione di ammoniaca, durante l'ipokaliemia, consente l'eliminazione di acidi, appunto, anche quando l'escrezione di idrogenioni è compromessa. (43) (11)

## 5.5 Iperkaliemia

L'iperkaliemia è definita come un aumento nella concentrazione ematica di potassio oltre i 5 mEq/L; a seconda del grado di innalzamento può essere lieve, moderata o grave.

Cause di iperkaliemia
Pseudoiperkaliemia
Aumentato apporto di potassio
Traslocazione al di fuori della cellula
Diminuita escrezione urinaria

Tabella 5.2: principali cause di iperkaliemia.

Come riportato nella tabella sopra (5.2), le cause di iperkaliemia possono essere molteplici:

- **Pseudoiperkaliemia.** Questo è un artefatto analitico che porta a una falsa determinazione di elevati valori ematici di potassio. Può presentarsi, difatti, una traslocazione al di fuori della cellula di questo catione durante o dopo il prelievo ematico; è una particolarità della razza Akita, i cui rappresentanti hanno una concentrazione eritrocitaria di potassio maggiore rispetto alle altre razze di cane. Una pseudoiperkaliemia si può riscontrare anche in corso di trombocitosi; durante la coagulazione le piastrine rilasciano potassio.
  
- **Aumentato apporto di potassio.** Generalmente un aumentato apporto di potassio raramente porta a iperkaliemia, a meno che vi siano anche problemi nell'escrezione del catione in questione. Può, inoltre, presentarsi un'elevata concentrazione ematica di potassio in corso di supplementazioni eccessive.
  
- **Traslocazione al di fuori della cellula.** Il potassio si accumula al di fuori della cellula per impedimenti al suo ingresso attraverso la membrana. Un esempio tipico è quello del paziente affetto da diabete mellito. In questi soggetti la mancanza di insulina impedisce la captazione del potassio da parte delle cellule ma al tempo stesso la diuresi osmotica da glucosio ne favorisce l'escrezione rendendo difficile la determinazione dell'iperkaliemia. Di conseguenza un paziente diabetico è più probabile che venga trovato ipokaliemico. Inoltre, in corso di chetoacidosi diabetica, l'iperosmolarità plasmatica causa la fuoriuscita dalla cellula di liquido con un conseguente efflusso di potassio per gradiente di concentrazione; quindi, un soggetto in chetoacidosi non trattata, con livelli di potassio bassi o normali, ha una grave deplezione dello ione  $K^+$  corporeo totale. In corso di acidosi metabolica minerale si riscontra un incremento della concentrazione ematica di potassio a causa dello scambio con gli idrogenioni attraverso la membrana cellulare. Ciò non avviene nell'acidosi metabolica organica (da acido lattico e chetoacidi) dove invece gli anioni organici entrano nella cellula senza bisogno che venga traslocato lo ione  $H^+$ . In questo modo anche il potassio rimane nell'ICF.  
In corso di danno tissutale massivo, infine, si può riscontrare una moderata iperkaliemia transitoria a causa del rilascio del catione da parte delle cellule

danneggiate.

- **Diminuita escrezione renale.** La mancata escrezione a livello renale è la causa più importante di iperkaliemia riscontrata nella clinica. Dal momento che questo organo è in grado di regolare l'omeostasi del potassio in dipendenza delle necessità corporee e della sua concentrazione ematica, nel caso in cui vi sia una patologia o una ridotta perfusione o ancora una riduzione nella produzione di aldosterone così come un'ostruzione delle basse vie urinarie, il potassio ematico aumenta in concentrazione. Nel paziente nefropatico cronico l'innalzamento della potassiemia non sopraggiunge se non negli stadi dove la funzionalità d'organo sia ridotta del 10% a meno che, ad esempio, non vi sia eccessiva assunzione con la dieta o non sussista un'eccessiva disidratazione; è un rilievo classico in corso di AKI anurica, invece.

Nella CKD il rene tende a mantenere stabili le concentrazioni di potassio grazie sia all'aumento della escrezione frazionata di  $K^+$  nei nefroni residui che che all'incremento dell'escrezione a livello del colon.

Nei soggetti affetti da insufficienza renale acuta oligurica o anurica l'iperkaliemia è, invece, un riscontro molto probabile. Tale rilievo si ottiene per tre motivi principali: innanzitutto il rene non è in grado di compensare bene come nella CKD, la ridotta GFR porta a inadeguato flusso al tubulo distale che porta a una minore escrezione di potassio e infine lo stato catabolico e l'acidosi metabolica acuta che accompagnano questa patologia concorre all'innalzamento del potassio.

Un'altra condizione che può condurre a innalzamento della concentrazione ematica di potassio è l'ipoadrenocorticism. I pazienti affetti vengono spesso presentati con vomito e anoressia, il che predispone ad una riduzione dell'ECF e a un conseguente ridotto flusso di urine; ciò rende difficoltosa l'escrezione del potassio.

Utile ricordare che disordini elettrolitici simili a quelli dell'Addison possono riscontrarsi in pazienti affetti da parassitosi quali la trichiuriasi e la salmonellosi. Oltre alle cause sopra descritte, a poter generare iperkaliemia è l'uso di alcuni farmaci. Il propranololo, ad esempio, interferisce con la captazione cellulare del potassio a livello epatico e muscolare. Con lo stesso principio possono generare



questo problema anche i glicosidi cardiotossici e la digossina, bloccando la pompa Na-K. Gli ACE-inibitori, le prostaglandine, l'eparina, il Trimetoprim e alcuni diuretici possono anch'essi portare ad innalzamento del potassio ematico soprattutto se somministrati in pazienti con concomitante insufficienza renale o che stiano prendendo un supplemento di potassio.

Infine una causa comune di iperkaliemia è l'ostruzione delle vie urinarie. Negli animali e specialmente nel gatto un'ostruzione uretrale acuta porta a grave innalzamento del potassio entro poche ore; questa condizione tuttavia è risolvibile una volta risolta l'ostruzione stessa e somministrata una terapia di fluidi. (43) (11)

## 5.6 Sintomatologia

La sintomatologia legata all'iperkaliemia interessa principalmente l'apparato muscolare e quello cardiaco ed è in dipendenza della sua gravità e della sua velocità di innalzamento. Si possono osservare parestesia, iporeflessia, debolezza, paralisi flaccida ascendente e insufficienza respiratoria. Come precedentemente detto la concentrazione di  $K^+$  è strettamente legata alla generazione del potenziale d'azione; un aumento degli ioni  $K^+$  nell'ECF porta a una depolarizzazione parziale della cellula. Questo porta ai tipici iperestesia e spasmo muscolare negli animali con iperkaliemia moderata o grave. Successivamente sussiste un ritardo nella ripolarizzazione e la cellula diviene meno eccitabile comportando debolezza muscolare, paralisi e alterata funzionalità cardiaca. Utile sottolineare che la debolezza muscolare inizia a riscontrarsi quando l'iperkaliemia è grave, ossia superiore a 8 mEq/L.

A seconda della gravità dell'innalzamento del potassio si riscontrano anche alterazioni elettrocardiografiche differenti. Quando la concentrazione di  $K^+$  è intorno ai 6.5-7.0 mEq/L, quindi lieve, si scontra un aumento dell'ampiezza dell'onda T e a volte una riduzione dell'intervallo Q-T; questi cambiamenti riflettono la rapida ripolarizzazione. Un'iperkaliemia moderata genera un prolungamento dell'intervallo P-R e un ampliamento del complesso QRS a causa della rallentata conduzione atrioventricolare. Se sussiste un ulteriore aggravamento, avremo una diminuzione dell'ampiezza e della larghezza dell'onda P a causa della difettosa conduzione attraverso l'atrio. Quando l'innalzamento della concentrazione del potassio ematico diventa grave

la conduzione cessa e l'onda P scompare e appare una bradicardia marcata. Nel momento in cui l'iperkaliemia, invece, diventa gravissima il complesso QRS si fonde con l'onda T e successivamente si nota fibrillazione ventricolare e asistole ventricolare. La fibrillazione ventricolare è il risultato della ridotta conduzione intraventricolare e della diminuita durata del periodo refrattario. (43) (11)

## **CAPITOLO 6**

# **COMPORTAMENTO DEL SODIO E DEL POTASSIO IN CORSO DI AKI E CKD**

### **6.1 Variazioni del potassio in corso di AKI**

In corso di AKI gli squilibri elettroliti si presentano molto spesso e rappresentano il più precoce dei problemi che pongono il paziente a rischio di morte. Come ampiamente descritto nel capitolo relativo al potassio, un'iperkaliemia, considerando la preponderante escrezione del potassio a livello renale, si presenta qualora i reni non siano in grado di permettere un adeguato apporto di sodio e acqua al tubulo distale. Questa situazione può verificarsi in corso di AKI sia che essa comprometta il flusso ematico al rene, sia che alteri la capacità filtratoria del glomerulo e sia nel caso in cui non permetta un adeguato flusso di ultrafiltrato al tubulo. (32) Tipicamente i livelli sierici di potassio aumentano in proporzione al grado di AKI. (7) L'eccesso ematico di ioni  $K^+$  porta a una sintomatologia neuromuscolare con iniziale ipereccitabilità delle cellule seguita da un ritardo nella conduzione dello stimolo; questo è proporzionale allo stadio dell'AKI ed è un rilievo più frequente nella tipologia oligurica e anurica. L'iperkaliemia condiziona anche la terapia, dal momento che questa deve essere mirata a prevenire complicazioni non compatibili con la vita del paziente; cardiache fra tutte. Per contro, in ogni stadio dell'AKI, è possibile riscontrare ipokaliemia in dipendenza della causa che ha scatenato la patologia; accade quando l'escrezione di potassio supera l'apporto. Possono contribuire all'abbassamento del potassio ematico la concomitante presenza di vomito, diarrea, diuresi postostruttiva e l'uso di diuretici d'ansa che favoriscano l'escrezione degli ioni  $K^+$ . (7)

### **6.2 Variazioni del sodio in corso di AKI**

Le disnatremie sono meno comuni in corso di AKI e riflettono disturbi del metabolismo idrico (7). Nei soggetti affetti da AKI oligurica o anurica può riscontrarsi un'iponatremia da diluizione a causa dell'incapacità del rene di eliminare i fluidi in eccesso e al conseguente accumulo di questi nel comparto extracellulare, soprattutto se esacerbati dalla concomitante somministrazione di terapie. Situazione inversa si

riscontra quando il rene perde la capacità di concentrare l'urina come in corso di AKI non oligurica dove sussiste una diuresi ipotonica con perdita eccessiva di liquidi; per cui si può riscontrare un aumento della natremia(12). È utile inoltre considerare che le variazioni del sodio sono fortemente connesse con quelle dell'acqua quindi, la concomitante presenza di altri stati patologici come ad esempio il vomito o la somministrazione di fluidi possono alterarne la concentrazione. (7)

### **6.3 Variazioni del potassio in corso di CKD**

La CKD rispetto all'AKI permette al rene di adattarsi alla condizione patologica, per cui può rimanere silente e non clinicamente manifesta per anni. Da questo deriva un quadro di alterazioni che variano a seconda dello stadio IRIS in cui si trova il paziente. A tale proposito si può prendere come esempio il caso del potassio dove, seppure sia rara nel cane, nel quale la maggior parte dei soggetti in CKD non presenta alterazioni della kaliemia (11), l'ipokaliemia è un riscontro clinico relativamente frequente nel gatto (20-30%) affetto da patologia renale cronica (1), negli stadi II e III. (32) Un'ipokaliemia clinica però si manifesta solo quando c'è deplezione del potassio totale corporeo o quando quello extracellulare si ridistribuisce all'interno delle cellule, come avviene in corso di alcalosi metabolica. (14) Tuttavia, dal momento che la CKD è spesso associata ad acidosi metabolica che promuove uno scambio del potassio con gli ioni idrogeno, lo sviluppo di ipokaliemia può essere mascherato finché non sono deplete le scorte corporee. (1) Da precisare che il meccanismo alla base della deplezione di potassio nei pazienti affetti da CKD non è ancora stato chiarito ma che sicuramente esistono dei possibili stati concomitanti che ne coadiuvano la comparsa: un'inadeguata assunzione con la dieta, aumentate perdite renali e gastroenteriche, stimolazione del sistema renina-angiotensina a causa delle diete a basso tenore di sodio e alla lieve disidratazione presente nei soggetti con CKD, oltre al vomito. (37) Oltre ad essere una conseguenza della patologia renale cronica, alcuni studiosi hanno ipotizzato che l'ipokaliemia possa esserne anche la causa. In uno studio non controllato su una popolazione di 9 gatti, difatti, tenuti a restrizione di potassio e con diete acidificanti, 3 animali su 9 hanno sviluppato disfunzione renale mentre 5 su 9 hanno presentato nefrite interstiziale linfoplasmacellulare e fibrosi interstiziale. (36) Inoltre, il basso contenuto ematico di potassio determina una riduzione del flusso renale e della GFR a causa dell'attivazione

del sistema renina-angiotensina. Da aggiungere che l'ipokaliemia può indurre poliuria come conseguenza della alterata risposta renale all'ADH. Viste le implicazioni sull'organismo di questa condizione, viene consigliata una supplementazione del catione in questione nei gatti affetti da CKD non in stadio IV, di modo da prevenire gli effetti sul rene e sui muscoli; la somministrazione è orale mentre quella parenterale è riservata ai pazienti in emergenza o che rifiutano la somministrazione orale. (37) Secondo un'ipotesi non dimostrata pare che un'integrazione di potassio a piccole dosi giornalmente prevenga il danno renale da deplezione di potassio.

Al contrario, sempre in questo animale, con il peggioramento della condizione e l'ingresso nello stadio IV, sopraggiunge l'iperkaliemia a causa della riduzione della GFR e della conseguente ritenzione di potassio, associata anche al ridotto afflusso di sodio e acqua a livello del tubulo distale che ne ostacola la secrezione. Infine, nel cane, l'alterazione della kalemia non è un riscontro frequente in corso di CKD. (11)

## **6.4 Variazioni del sodio in corso di CKD**

In corso di insufficienza renale cronica il paziente può essere normonatremico, ipo o ipernatremico a seconda di concause presenti o dello stadio della patologia. Agli stadi iniziali, difatti, la possibile disidratazione è causata dalla perdita di liquidi isonatremici e la concentrazione sierica di sodio risulta essere a livelli normali (32). Inoltre, il paziente generalmente viene tenuto a restrizione sodica per limitare l'ipertensione e la progressione del danno renale. (41) Un'ipernatremia si può riscontrare, invece, prima della somministrazione di fluidi e può essere causata da eccessiva perdita di acqua libera o può essere la conseguenza della somministrazione di bicarbonato di sodio o di soluzioni ipertoniche; anche una diuresi da difettosa capacità tubulare di concentrare l'urina induce un'ipernatremia. (32) In uno studio su pazienti umani è stato visto che l'iponatremia è più comune dell'ipernatremia a tutti gli stadi della CKD, anche se con l'avanzare della condizione patologica la probabilità di sviluppare una ritenzione di sodio aumenta, dato il fatto che l'incapacità del rene di concentrare l'urina compare a un grado maggiore rispetto alla sua incapacità di diluire l'ultrafiltrato. (30) Un'iponatremia, infine, si riscontra per un'eccessiva perdita di sodio come in corso di vomito o pancreatite e per un'eccessiva ritenzione di liquidi che diluiscono il sodio in circolazione. Durante la fase compensativa, i nefroni residui tendono all'iperfiltrazione e

a ridurre il riassorbimento di sodio e cloro per impedire l'accumulo di queste sostanze nell'organismo e la conseguenza diretta di questi meccanismi è la riduzione sierica del catione in questione. (45) Nella stessa condizione patologica ma negli stadi avanzati, si può riscontrare un'iponatremia ipervolemica causata da una polidipsia accompagnata da una riduzione tale dei nefroni residui da rendere difficile l'eliminazione dell'acqua libera in eccesso. (12) Secondo alcuni studi, nei gatti con CKD indotta sperimentalmente, la concentrazione ematica di aldosterone era aumentata, rispetto ai soggetti sani, indipendentemente dall'apporto di sodio con la dieta mentre era maggiore nei soggetti alimentati con basse concentrazioni di sodio (41) Inoltre diete povere di sodio sono state riconosciute come un fattore di rischio per lo sviluppo di CKD (27) e , di conseguenza, deve essere evitata un'eccessiva restrizione sodica nei gatti con patologia renale cronica. Purtroppo però cosa si intenda per "eccessiva restrizione" è poco chiaro. (41) In uno studio umano sulla CKD effettuato su modello animale, una nefrectomia unilaterale associata a dieta ad alto contenuto di sale ha portato ad un notevole aumento del fluido extracellulare. La ritenzione di fluido ha portato a un aumento della pressione sistemica, proteinuria, infiammazione renale con infiltrazione macrofagica e overespressione del tumor necrosis factor-alpha, sclerosi glomerulare e fibrosi cardiaca. (28)

## **PARTE SPERIMENTALE**

## **CAPITOLO 7**

### **SCOPO DEL LAVORO**

In cani e gatti affetti da CKD o da AKI è possibile rilevare disturbi a carico della concentrazione ematico di sodio e potassio.

Lo scopo di questo lavoro è la valutazione retrospettiva delle concentrazioni sieriche di sodio, potassio e del loro rapporto, in dipendenza dello stadio IRIS di appartenenza, nei pazienti di specie canina e felina in CKD ed AKI, a diversi stadi di malattia. Il fine è quello di rilevare se esiste una correlazione fra le alterazioni di questi elettroliti e la gravità delle patologie in esame.



## **CAPITOLO 8**

### **MATERIALI E METODI**

Lo studio in esame è stato costruito su una popolazione di 1104 cani e 492 gatti affetti da CKD e su 116 cani affetti da AKI, arrivati in visita o in urgenza, nel periodo che va dal 2010 al 2016, presso l'Ospedale Didattico Veterinario "Mario Modenato" ubicato a San Piero a Grado (PI). I pazienti oggetto del lavoro sono stati ricercati sul database "OCIROE" e scelti tra i nuovi giunti in sede. A coloro ai quali non era già stato fatto, è stata raccolta l'anamnesi prossima e remota e compilata una scheda clinica riportante lo stato della profilassi vaccinale, della profilassi antiparassitaria e di eventuali terapie in corso. Inoltre, i soggetti sono stati sottoposti a Esame Obiettivo Generale e a Esame Obiettivo Particolare dell'apparato interessato dal disturbo in esame. Successivamente a ogni paziente è stato prelevato un campione ematico venoso (5ml) dalla vena cefalica dell'arto anteriore, dalla vena safena o dalla vena giugulare al fine di valutare i parametri di interesse per questo studio: creatinina plasmatica, urea, sodio, potassio e rapporto Na/K.

La valutazione della concentrazione della creatinina plasmatica è stata effettuata seguendo il metodo cinetico Jaffè mediante tecnica enzimatica colorimetrica ed esame spettrofotometrico (LIASYS®, ASSEL, Roma).

Per la valutazione dei livelli serici di sodio e potassio è stato utilizzato un metodo di misurazione tramite elettrodi con l'apparecchio Vet Lyte Electrolyte® della ditta IDEXX.

Una volta ottenuti i valori di creatinina plasmatica e valutata la condizione clinica, i soggetti sono stati classificati in uno degli stadi IRIS della CKD. Purtroppo non è stato possibile sottostadiare i pazienti a causa del frequente mancato inserimento nel programma "OCIROE" dei valori di pressione arteriosa sistemica e di proteinuria. Per poter distinguere i pazienti sani da quelli appartenenti allo stadio IRIS I, invece, ci siamo basati sui valori della GFR, dal momento che la sola valutazione della creatininemia non sarebbe bastata a differenziare i due gruppi. Nello specifico abbiamo inquadrato come sani i cani con valori della creatinina plasmatica  $< 1,4$  mg/dL e  $GFR > 60$  ml/min/m<sup>2</sup>, mentre quelli con creatinina plasmatica  $< 1,4$  mg/dL e  $GFR \leq 60$  ml/min/m<sup>2</sup> sono stati riconosciuti come appartenenti allo stadio IRIS I (33). Per quanto concerne i pazienti felini, prendendo in considerazione i diversi valori di riferimento,

abbiamo riconosciuto come sani i soggetti con creatininemia  $< 1,6$  mg/dL e GFR  $> 2$  ml/Kg, mentre nello stadio IRIS I sono stati incasellati quelli con creatinina plasmatica  $< 1,6$  mg/dL e GFR  $\leq 2$  ml/Kg (34). Da sottolineare che nell'ultimo caso non è stato possibile valutare adeguatamente i pazienti IRIS I a causa della presenza di un solo soggetto felino inquadrabile in questo stadio, facendo riferimento a quanto estrapolabile dal database. In merito alla suddivisione dei pazienti con AKI ci siamo basati sulla valutazione della creatinina plasmatica ma, a causa della frequente gravità alla presentazione dei suddetti e a causa degli elevati valori ematici riscontrati per questo parametro, è stato impossibile trovare soggetti per i primi due gradi IRIS previsti per questa patologia. Per la diagnostica di laboratorio sono stati presi in considerazione i ranges di riferimento adottati presso il Laboratorio dell'Ospedale Didattico "Mario Modenato" dell'Università di Pisa; per il cane: Na 153-162 mEq/L, K 3,6-5,8 mEq/L, rapporto Na/K 26,4-45 e per il gatto: Na 146-156 mEq/L, K 3,9-5,5 mEq/L, rapporto Na/K 26,5-40.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma GraphPad Prism 7®, con il quale sono stati costruiti grafici e test.

I valori serici relativi a sodio, potassio e rapporto Na/K di tutti i pazienti presi in considerazione sono stati valutati per normalità mediante test *D'Agostino & Pearson normality test* ( $P < 0,05$ ). Dato che i valori di sodio, potassio e rapporto Na/K risultavano distribuiti non normalmente, è stata valutata l'eventuale esistenza di una differenza statisticamente significativa fra le mediane mediante *Kruskal-Wallis test* ( $P < 0,05$ ). È stato inoltre applicato il *Dunn's multiple comparison test* ( $P < 0,05$ ) al fine di confrontare i valori del rango medio nei vari stadi IRIS.

È stata effettuata analisi della contingenza mediante *Chi-quadro* ( $\chi^2$ ) ( $P < 0,05$ ) tra le percentuali di soggetti che presentavano ipo-normo-ipernatremia, ipo-normo-iperkaliemia e con un rapporto sodio/potassio diminuito, normale o aumentato appartenenti ai vari stadi IRIS. Nei soggetti in CKD, data la presenza di un solo soggetto nel gruppo IRIS I dei gatti, l'analisi della contingenza è stata effettuata solo tra le classi IRIS II, IRIS III e IRIS IV. Dato l'esiguo numero di pazienti felini in AKI, inoltre, non è stato possibile effettuare analisi statistica, mentre per i cani in AKI la contingenza è stata applicata solo ai gradi III, IV e V.

Il programma Microsoft Office Excel 2010™, infine, è stato utilizzato per la costruzione di istogrammi e grafici al fine di mostrare il segnalamento e la distribuzione

dei pazienti affetti dai due stati patologici in esame.

## CAPITOLO 9

### RISULTATI E DISCUSSIONE

#### 9.1 Cani affetti da CKD

##### 9.1.1 Segnalamento dei soggetti malati

Non è stato possibile conoscere l'accurato segnalamento di tutti i pazienti pervenuti, a causa della mancata compilazione dei dati nel programma "OCIROE".

Siamo venuti a conoscenza della razza del 94% dei 1104 cani affetti da CKD. Di queste le più numerose sono state: Meticci (34,4%), Boxer (6,60%), Labrador (5,70%) e le restanti porzioni del grafico 9.1 indicano le razze presenti in percentuale inferiore.

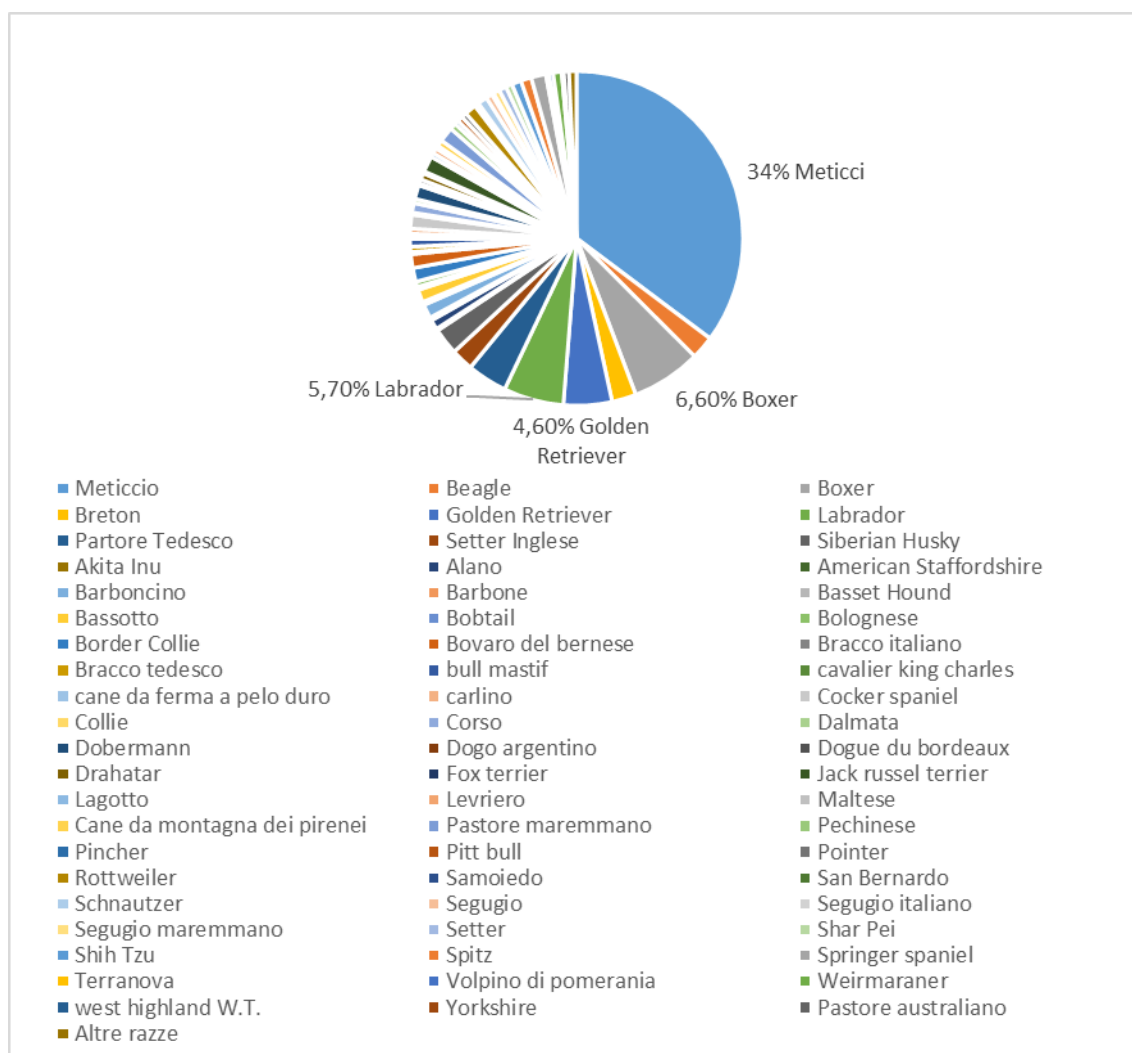


Grafico 9.1: Razze di cani interessate da CKD nello studio in esame.

Non è stato possibile affermare, dallo studio del grafico, che esista una vera e propria predisposizione di razza alla CKD dal momento che le percentuali maggiori sono risultate per i cani meticci. Tuttavia, considerando che questa condizione può essere il risultato della cronicità (4) (37) di una numerosa varietà di patologie, è possibile spiegare la percentuale di cani di razza Golden Retriever (4,60%) presenti nel nostro studio; questa razza infatti, secondo alcuni reports (Kerlin and Van Winkle, 1995; de Morais et al., 1996), è predisposta alla displasia renale.

Per quanto riguarda il sesso è stato possibile venirne a conoscenza solo per il 97% dei pazienti e, come mostrato nel grafico 9.2, di questi: 556 (52%) sono risultati maschi, 262 (24%) femmine, (21%) femmine castrate e 37 (3%) maschi castrati.

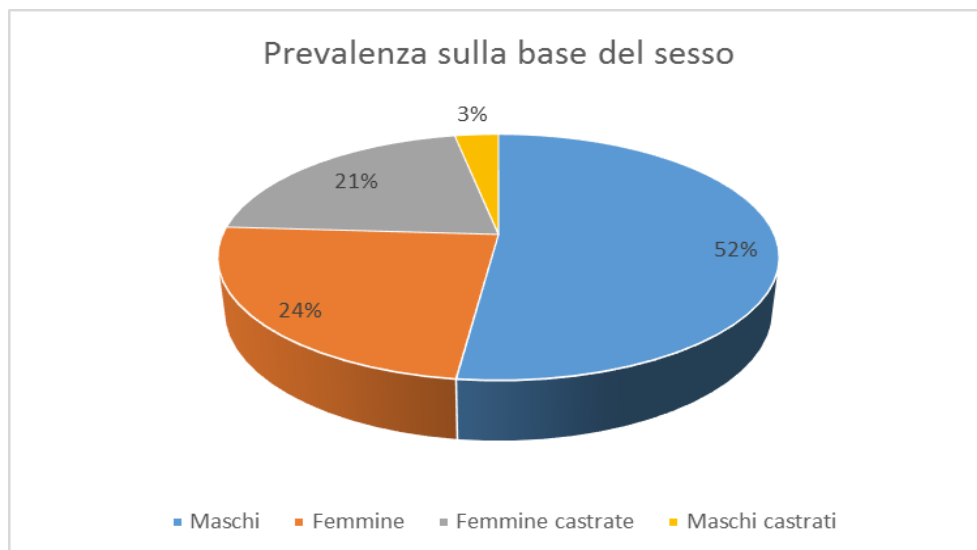


Grafico 9.2: Prevalenza della patologia in base al sesso della CKD.

Lo studio del grafico evidenzia che le percentuali di pazienti affetti da CKD siano all'incirca le stesse sia per i maschi che per le femmine. Di conseguenza potremmo dire che, da quanto risulta dal presente studio, non vi sia una predisposizione di sesso a questa malattia.

Nel grafico 9.3 viene mostrata, invece, la prevalenza della patologia in base all'età dei soggetti in esame. Solo del 70% dei 1104 cani affetti da CKD è conosciuta l'età.

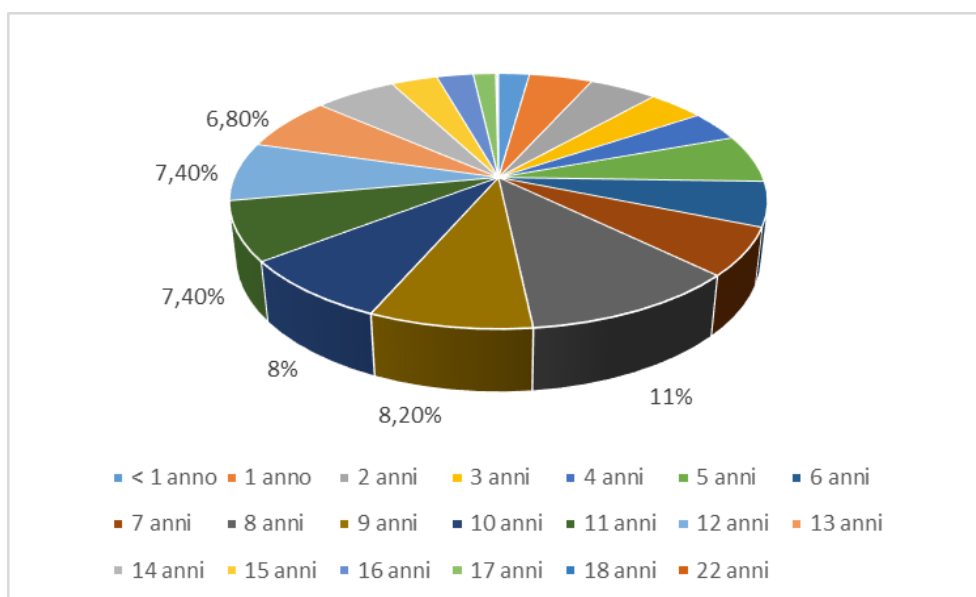


Grafico 9.3: Età, in percentuale, dei pazienti di specie canina affetti da CKD.

Come si può notare, questa patologia si è presentata in una fascia di età che va dai 5 mesi ai 22 anni ma le percentuali maggiori si hanno per i pazienti tra gli 8 e i 12 anni. Quando riscontrato mostra che la condizione di insufficienza renale cronica potrebbe considerarsi prevalentemente geriatrica. (4) (37)

### 9.1.2 Suddivisione dei pazienti malati seguendo la classificazione IRIS.

I soggetti di specie canina affetti da CKD sono risultati 1104 e, suddividendoli secondo la stadiazione IRIS, è stato possibile verificare che: 19 cani (2%) sono risultati in stadio I, 383 (35%) in stadio II, 421 (38%) in stadio III e 281 (25%) erano in stadio IV (grafico 9.4).

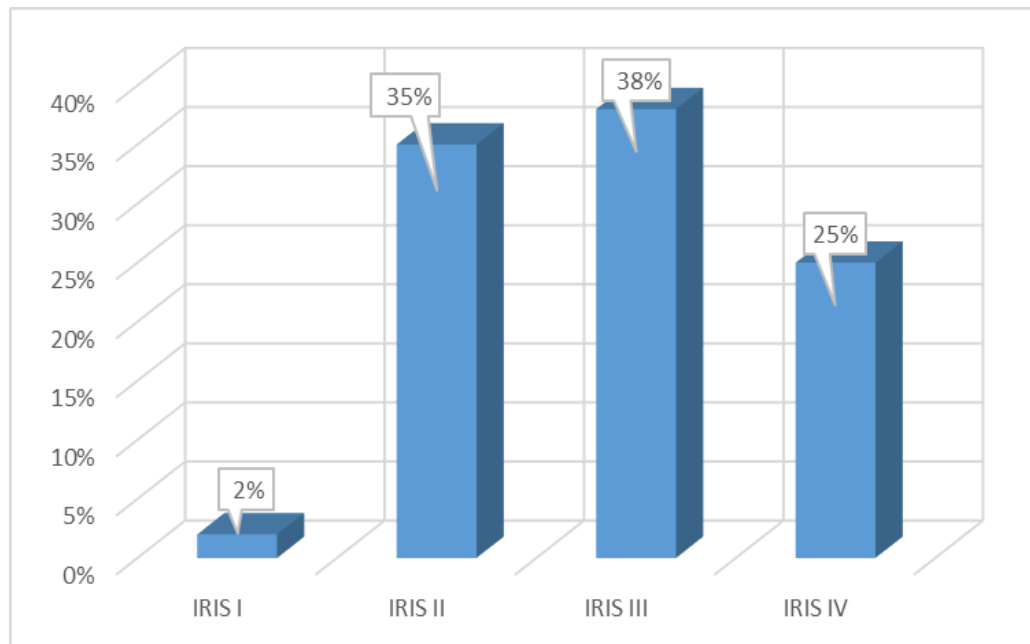


Grafico 9.4: suddivisione dei pazienti in studio in base allo stadio IRIS.

### 9.1.3 Analisi statistiche

Il test *D'agostino & Pearson normality test* ha evidenziato una distribuzione non normale dei valori relativi alla concentrazione serica sodio, potassio e rapporto Na/K nei pazienti di specie canina affetti da CKD.

### Sodio

Per vedere se esiste una differenza statisticamente significativa fra valori delle mediane della concentrazione plasmatica di sodio all'interno dei quattro stadi IRIS, è stato applicato il test di *Kruskal-Wallis*. Dalla tabella 9.2 e dal grafico 9.5 si evince che tale differenza esiste ed è significativa ( $P < 0,0001$ ).

Kruskal-Wallis test	
P value	<0,0001
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	****
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	4
Kruskal-Wallis statistic	23,54
Data summary	
Number of treatments (columns)	4
Number of values (total)	1104

Tabella 9.2: test di Kruskal-Wallis per confrontare i valori delle mediane del sodio

nei quattro stadi IRIS. ( $P < 0,0001$ )

Il *Dunn's multiple comparison test*, che confronta il rango medio di ciascun gruppo con gli altri, ha dimostrato inoltre che esiste una differenza statisticamente significativa tra IRIS I e II, IRIS I e III, IRIS II e IV e IRIS III e IV (tabella 9.3).

Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff,	Significant?	Summary
Na IRIS 1 vs. Na IRIS 2	-261,1	Yes	**
Na IRIS 1 vs. Na IRIS 3	-249,2	Yes	**
Na IRIS 1 vs. Na IRIS 4	-174,7	No	ns
Na IRIS 2 vs. Na IRIS 3	11,86	No	ns
Na IRIS 2 vs. Na IRIS 4	86,36	Yes	**
Na IRIS 3 vs. Na IRIS 4	74,5	Yes	*

Tabella 9.3: *Dunn's multiple comparison test* per confrontare ogni stadio IRIS con gli altri.

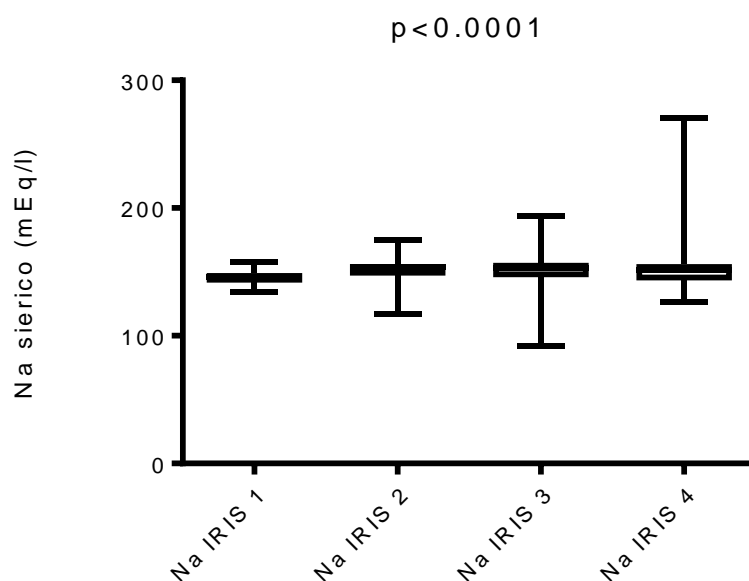


Grafico 9.5: Test Kruskal-Wallis applicato ai dati in esame.

A questo punto sono state calcolate le percentuali di soggetti ipo, normo e ipernatremici all'interno di ognuno dei quattro stadi IRIS (tabella 9.4) al fine di valutarne la prevalenza. Successivamente vi è stato applicato un test di contingenza ( $\chi^2$  test), il cui risultato, statisticamente significativo ( $P = 0,0010$ ), ha dimostrato che la



prevalenza dei pazienti ipo, normo e ipernatremici differisce in maniera statisticamente significativa nei quattro stadi IRIS (tabella 9.5, grafico 9.6).

	Iponatremia	Normonatremia	Ipernatremia
IRIS I	47%	42%	11%
IRIS II	20%	55%	25%
IRIS III	25%	48%	27%
IRIS IV	30%	49%	21%

Tabella 9.4: Pazienti (in percentuale) ipo,normo e ipernatremici nei vari stadi IRIS.

P value and statistical significance	
Test Chi-square	Ipo-normo-ipernatremia
Chi-square, df	22,53,6
P value	0,0010
P value summary	***
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.5:  $\chi^2$  test per confrontare la prevalenza dei pazienti ipo, normo e ipernatremici nei vari stadi IRIS. (P=0,0010)

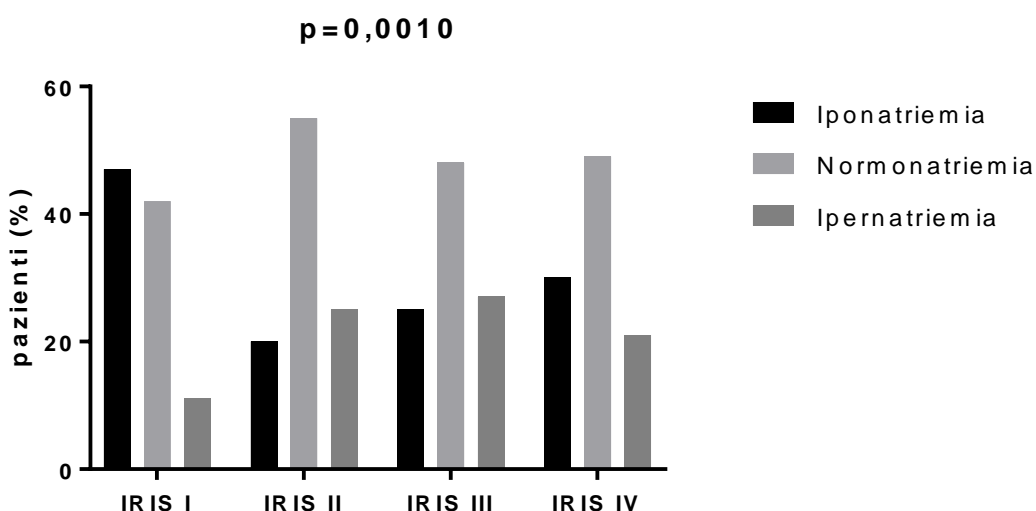


Grafico 9.6:  $\chi^2$  test per confrontare la prevalenza dei pazienti ipo, normo e ipernatremici nei vari stadi IRIS (P=0,0010).

Analizzando i test statistici applicati ai campioni in esame è possibile concludere che, nei pazienti affetti da CKD, i valori mediani del sodio, pur rimanendo all'interno del range fisiologico, sono più elevati nello stadio II, mentre i soggetti ipernatremici tendono ad aumentare dallo stadio IRIS I allo stadio III per poi scendere nuovamente nell'ultimo stadio della classificazione. Inoltre, sempre nello stadio I, i soggetti presenti

hanno concentrazioni plasmatiche di sodio in prevalenza al di sotto del range di laboratorio, mentre negli altri stadi IRIS prevale lo stato di normonatremia. In letteratura è riportato che i pazienti affetti da patologia renale cronica possono presentare ipo, normo o ipernatremia. (32) Analizzando i dati del seguente studio, il riscontro di discrete percentuali di pazienti iponatremici potrebbe essere dovuto al fatto che, durante la fase compensativa, i nefroni residui tendono all'iperfiltrazione e a ridurre il riassorbimento di sodio e cloro per impedire l'accumulo di queste sostanze nell'organismo; la conseguenza diretta di ciò è la riduzione sierica del catione in questione. (45) L'aumento della percentuale di pazienti, riportanti questa condizione, con l'aggravarsi della patologia potrebbe essere legato invece all'instaurarsi dell'ipervolemia da ridotta filtrazione (12) e alla concomitante somministrazione di diete renali a basso contenuto di sodio. (41) Anche in uno studio in umana è stato visto che l'iponatremia prevale sull'ipernatremia a tutti gli stadi della CKD, seppure, con l'avanzare della patologia, aumentano i pazienti ipernatremici (30). Per quanto riguarda i soggetti normonatremici la loro prevalenza, in alcuni stadi IRIS, potrebbe essere causata dal fatto che, in quelli iniziali della patologia, la possibile disidratazione è causata dalla perdita di liquidi isonatremici e la concentrazione sierica di sodio risulta essere a livelli normali (32). Inoltre si interviene con correzioni dietetiche del sodio per impedire l'aumento della pressione arteriosa. Le percentuali di soggetti normotranemici potrebbero anche essere dovute al fatto che i reni, grazie alla loro elevata capacità compensatoria, possono portare solo tardivamente a squilibri elettrolitici. L'ipernatremia che si riscontra, invece, potrebbe verificarsi prima della somministrazione di fluidi, potrebbe essere causata da un'eccessiva perdita di acqua libera o potrebbe essere la conseguenza della somministrazione di bicarbonato di sodio o di soluzioni ipertoniche. Anche una diuresi da difettosa capacità tubulare di concentrare l'urina può indurre un'ipernatremia. (32) (45) Da ricordare inoltre che il riscontro di pazienti ipernatremici potrebbe dipendere dal grado di disidratazione degli stessi.

## **Potassio**

L'applicazione del test di *Kruskal-Wallis* come mostrato in tabella 9.6 e grafico 9.7 ha mostrato che esiste una differenza statisticamente significativa tra valori delle mediane della concentrazione serica di potassio all'interno dei quattro stadi IRIS ( $P < 0,0001$ ).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	<0,0001
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	****
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	4
Kruskal-Wallis statistic	26,86
Data summary	
Number of treatments (columns)	4
Number of values (total)	1104

Tabella 9.6: test per controllare se i valori delle mediane del potassio nei quattro stadi IRIS differiscono in maniera significativa.

Dai risultati del post test *Dunn's multiple comparison*, riportati in tabella 9.7 e nel grafico 9.7, si evince che esiste una differenza statisticamente significativa anche nel confronto tra gli stadi IRIS I e III, IRIS I e IV e IRIS II e IV.

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	<b>Mean rank diff.</b>	<b>Significant?</b>	<b>Summary</b>
IRIS 1 vs. IRIS 2	-176,9	No	ns
IRIS 1 vs. IRIS 3	-235,7	Yes	**
IRIS 1 vs. IRIS 4	-279,7	Yes	**
IRIS 2 vs. IRIS 3	-58,85	No	ns
IRIS 2 vs. IRIS 4	-102,8	Yes	***
IRIS 3 vs. IRIS 4	-43,9	No	ns

Tabella 9.7: Dunn's multiple comparison test per confrontare ogni stadio IRIS con gli altri.

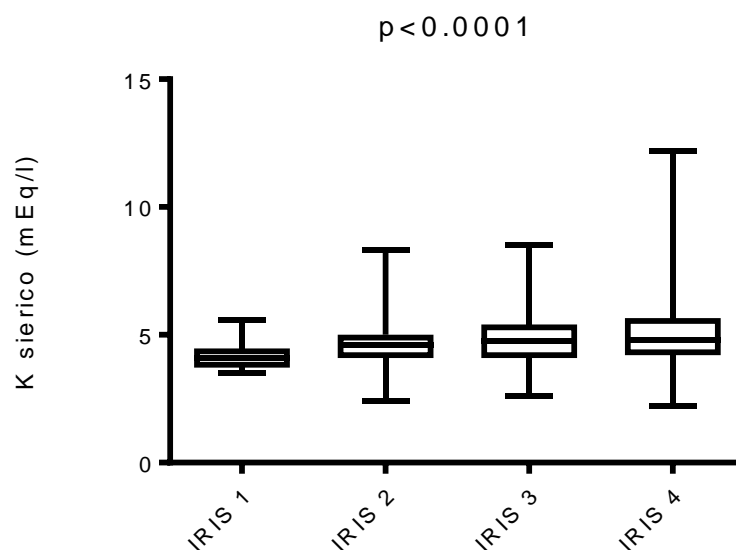


Grafico 9.7: Test Kruskal-Wallis.

Successivamente, al fine di valutare e confrontare la prevalenza, nei quattro stadi IRIS, dei soggetti con ipo, normo e iperkaliemia, sono state calcolate le percentuali di questi ultimi (tabella 9.8) e in seguito sono state sottoposte al test di contingenza del  $\chi^2$ . I risultati del test precedentemente citato (tabella 9.9 e grafico 9.8) hanno dimostrato che la prevalenza dei soggetti ipokaliemici, normokaliemici e iperkaliemici differisce in maniera statisticamente significativa nei quattro stadi IRIS ( $P < 0,0001$ ).

	<b>Ipokaliemia</b>	<b>Normokaliemia</b>	<b>Iperkaliemia</b>
<b>IRIS I</b>	42%	53%	5%
<b>IRIS II</b>	16%	75%	9%
<b>IRIS III</b>	17%	65%	18%
<b>IRIS IV</b>	16%	55%	29%

Tabella 9.8: Percentuale pazienti ipo,normo e iperkaliemici nei vari stadi IRIS.

<b>P value and statistical significance</b>	
<b>Test Chi-square</b>	<b>Ipo-normo-iperkaliemia</b>
Chi-square, df	49,06, 6
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant ( $P < 0.05$ )?	Yes

Tabella 9.9:  $\chi^2$  test per confrontare la prevalenza dei pazienti ipo, normo e iperkaliemici nei vari stadi IRIS. ( $P < 0,0001$ )

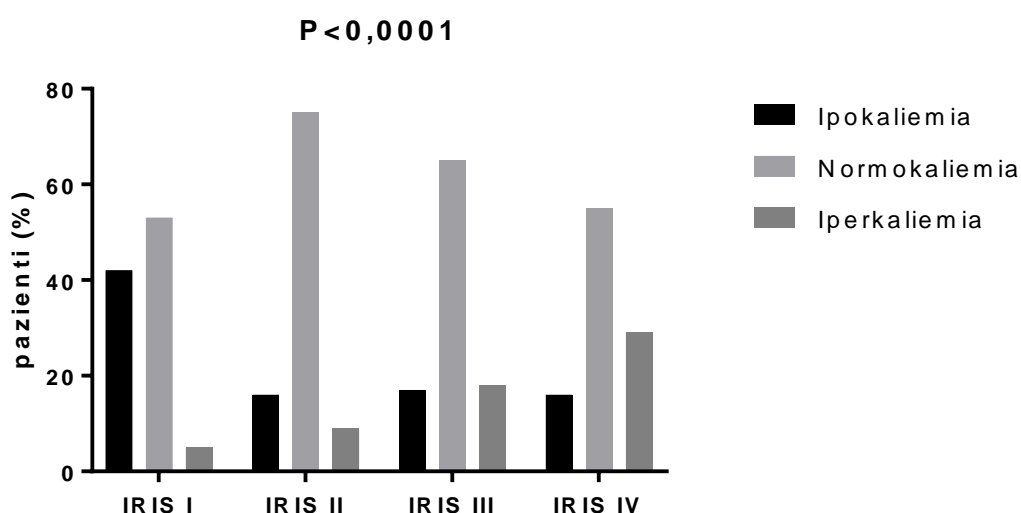


Grafico 9.8:  $\chi^2$  test per confrontare la prevalenza dei pazienti ipo, normo e iperkaliemici nei vari stadi IRIS ( $P < 0,0001$ ).

Dai test effettuati sui campioni in esame è stato possibile concludere che, in corso di CKD e con l'aggravarsi della stessa, tendono a diminuire i soggetti di specie canina con valori di potassio sotto il range fisiologico mentre tende ad aumentare la percentuale dei pazienti iperkaliemici ma la prevalenza sostanziale rimane quella dei pazienti normokaliemici. In letteratura, è riportato che la maggior parte dei cani, in corso di insufficienza renale cronica, ha concentrazioni di potassio nella norma. (11) La causa del riscontro del presente studio potrebbe essere legata alla progressiva riduzione della GFR con l'avanzare della patologia, nonostante il notevole potenziale compensatorio dei reni; come conseguenza la capacità di filtrare il potassio si riduce e questo ione tende ad accumularsi nel comparto extracellulare. Inoltre, negli stadi III e IV, è frequente l'instaurarsi dell'acidosi metabolica per la mancata eliminazione degli ioni idrogeno dai parte dei reni compromessi e, conseguentemente a ciò, i suddetti tendono a scambiarsi con il potassio che esce dalla cellula aggravando l'iperkaliemia. In uno studio su pazienti umani è stata riscontrato lo stesso comportamento del potassio e l'iperkaliemia è stato ipotizzato essere associata anche all'aumentato flusso urinario nei nefroni residui a causa del ridotto riassorbimento del sodio, come meccanismo adattativo. (50) Altra causa dell'iperkaliemia negli stadi terminali della CKD potrebbe essere l'instaurarsi di un iperparatiroidismo terziario; questa condizione può portare alla calcificazione della parete dei vasi che a sua volta può essere responsabile di una condizione ipertensiva refrattaria al trattamento antipertensivo, con conseguente aumento della GFR e aumento del carico di sodio filtrato. Quest'ultimo sarebbe, quindi, responsabile dell'inibizione del sistema RAAS e ritenzione di potassio nell'organismo. Probabilmente l'ipokaliemia maggiormente presente negli stadi iniziali (42%) potrebbe, invece, essere dovuta a una compromissione della capacità del rene di concentrare le urine che porta a un aumentato flusso di sodio e acqua e a una maggiore eliminazione di potassio. Non è infine da sottovalutare il dato riguardante la percentuale (53% e 75%) di soggetti che presentavano concentrazioni di potassio entro il range di normalità. Il rene, infatti, tende a mantenere, anche in corso d'insufficienza d'organo, un'elevata attività compensatoria, che potrebbe essersi tradotta nella capacità di mantenere le concentrazioni seriche di tale elettrolita nella norma.

## **Rapporto sodio/potassio**

Il test statistico sull'analisi della varianza *Kruskal-Wallis* (tabella 9.10 e grafico 9.9) ha dimostrato la differenza statisticamente significativa tra i valori mediani della concentrazione plasmatica del rapporto sodio/potassio, nei vari stadi IRIS ( $P < 0,0001$ ).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	<0,0001
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	****
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	4
Kruskal-Wallis statistic	31,04

Tabella 9.10: C'è differenza statisticamente significativa tra i valori mediani nei quattro stadi IRIS. ( $P < 0,0001$ )

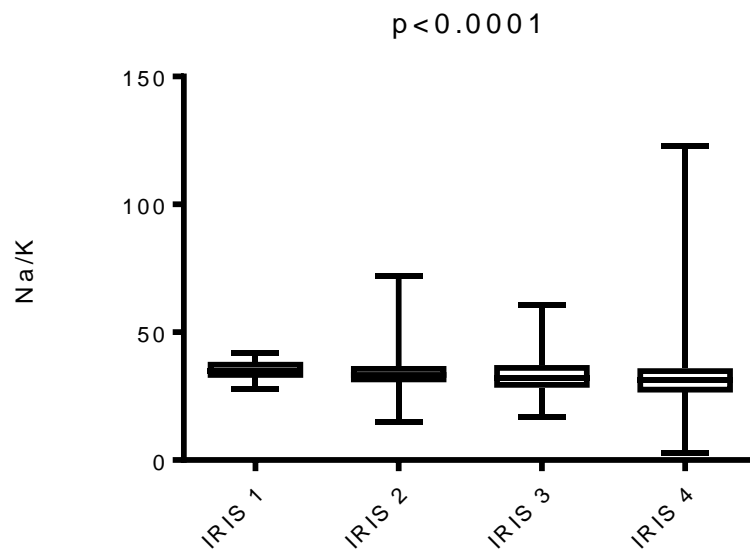


Grafico 9.9: confronto tra i valori mediani del rapporto sodio/potassio.

Successivamente è stato applicato il post test di comparazione fra i vari stadi IRIS (tabella 9.11); il quale ha dimostrato che esiste differenza statisticamente significativa fra lo stadio IRIS I e IV, IRIS II e III e IRIS II e IV.

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	<b>Mean rank diff.</b>	<b>Significant?</b>	<b>Summary</b>
IRIS 1 vs. IRIS 2	111,8	No	ns
IRIS 1 vs. IRIS 3	174,7	No	ns
IRIS 1 vs. IRIS 4	238,5	Yes	**
IRIS 2 vs. IRIS 3	62,86	Yes	*
IRIS 2 vs. IRIS 4	126,7	Yes	****
IRIS 3 vs. IRIS 4	63,79	No	ns

Tabella 9.11: Dunn's multiple comparisons test del rapporto sodio/potassio.

Come per gli altri parametri, anche in questo caso è stato effettuato un test  $\chi^2$  per confrontare le variazioni in percentuale del rapporto Na/K fra i vari stadi IRIS (tabella 9.12-9.13 e grafico 9.10).

	Na/K diminuito	Na/K normale	Na/K aumentato
<b>IRIS I</b>	0%	89%	11%
<b>IRIS II</b>	7%	82%	11%
<b>IRIS III</b>	16%	70%	14%
<b>IRIS IV</b>	25%	63%	12%

Tabella 9.12: Percentuale dei pazienti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale e aumentato nei vari stadi IRIS.

<b>P value and statistical significance</b>	
<b>Test Chi-square</b>	<b>Na/K diminuito-normale-aumentato</b>
Chi-square, df	35,39,6
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.13: test del  $\chi^2$  utile a confrontare la prevalenza dei soggetti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale o aumentato nei quattro stadi IRIS (P<0,0001).

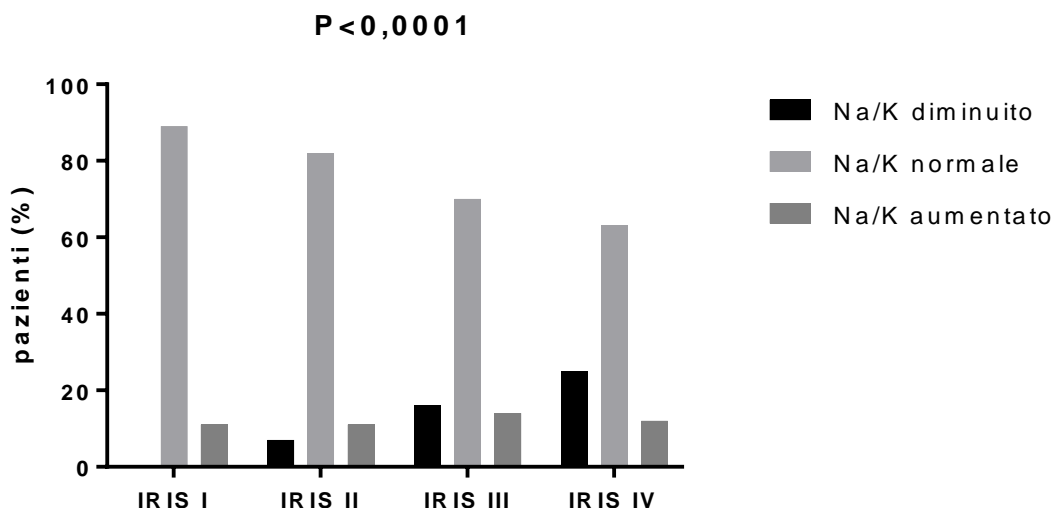


Grafico 9.10:  $\chi^2$  test per confrontare la prevalenza dei pazienti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale o aumentato nei vari stadi IRIS (P<0,0001).

Il grafico ha mostrato che tendono ad aumentare gradualmente i soggetti con rapporto Na/K diminuito mentre tendono a calare quelli con rapporto normale. Questo

fenomeno combacia con il progressivo aumento del potassio sierico con l'aggravarsi della malattia e con l'aumento, invece, dei soggetti iponatremici il ch , di conseguenza, abbassa il rapporto. Si noti che negli stadi iniziali della malattia, la prevalenza rimane nettamente a favore dei pazienti con un rapporto sodio/potassio nel range fisiologico; questo riscontro potrebbe trovare spiegazione della notevole, gi  descritta, capacit  compensatoria che i reni hanno e che pu  portare solo tardivamente alla comparsa di squilibri a carico degli elettroliti. Un'ultima considerazione interessante   la mancanza di pazienti con rapporto diminuito nello stadio IRIS I. Questo reperto clinico potrebbe essere dovuto al fatto che, proprio nello stadio iniziale della patologia renale cronica, risulta elevato sia il numero di pazienti iponatremici che quello degli ipokaliemici e ci , invece di portare a un abbassamento del rapporto, lo mantiene stabile.

## 9.2 Gatti affetti da CKD

### 9.2.1 Segnalamento dei soggetti malati

La popolazione felina ha compreso un totale di 492 pazienti affetti da CKD. A causa di un incompleto inserimento anamnestico nel programma "OCIROE" siamo venuti a conoscenza solo del 98% (480 gatti) delle razze di questi soggetti; le quali sono mostrate nel grafico 9.11.

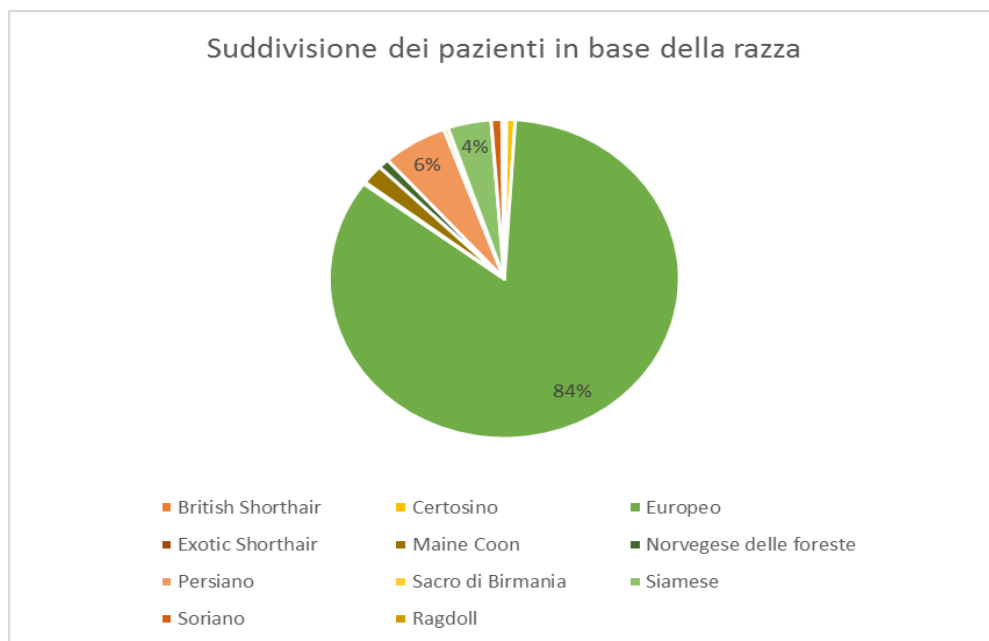


Grafico 9.11: suddivisione dei pazienti felini in base alla razza.



Dal grafico si evince che la maggior parte dei soggetti affetti da CKD sono risultati di razza Europeo (84%), mentre le restanti razze più rappresentate sono state il Persiano (6%) e il Siamese (4%). In letteratura è riportato che i gatti di razza Persiano sono più soggetti alla patologia renale policistica (Barrs et al., 2001; Beck and Lavelle, 2001; Cannon et al., 2001; Barthez et al. 2003), mentre i siamesi all'amiloidosi (Zuber, 1993; Godfrey and Day, 1998). Queste due patologie possono sfociare in CKD.

I pazienti felini in esame sono stati suddivisi anche in base al sesso (del quale siamo a conoscenza per il 99% dei soggetti) e all'età (della quale siamo a conoscenza per il 98% dei soggetti) (grafico 9.12 e 9.13) ed è risultato che la CKD si manifesta con percentuale maggiore nei maschi (54%) rispetto alle femmine (46%). Per quanto riguarda l'età, invece, la fascia più colpita dalla patologia è quella fra gli 8 e i 14 anni. Anche in questo caso, come discusso per i pazienti di specie canina, si potrebbe concludere che la patologia renale ha prevalenza maggiore nel paziente adulto-geriatrico.

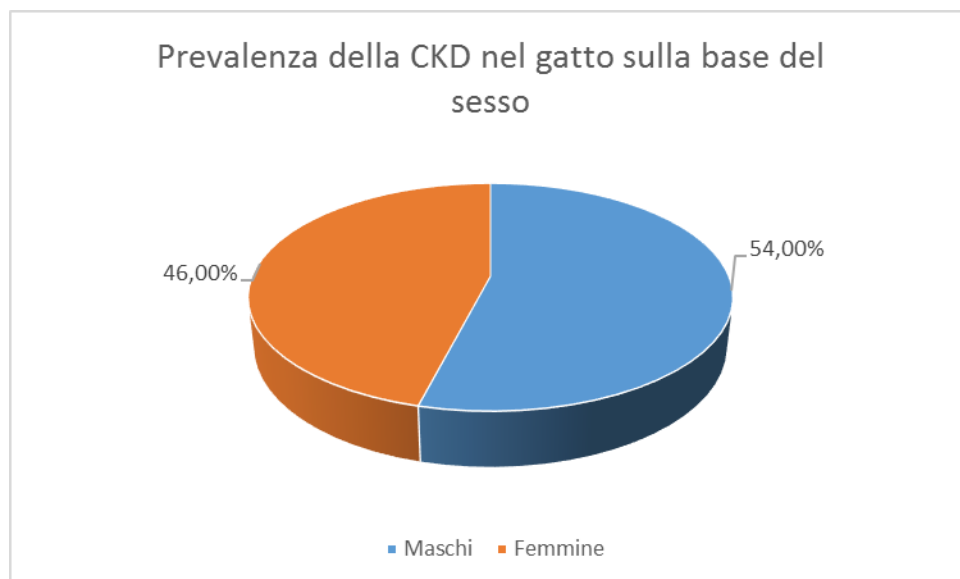


Grafico 9.12: I maschi in esame sono più interessati dalla CKD rispetto alle femmine.

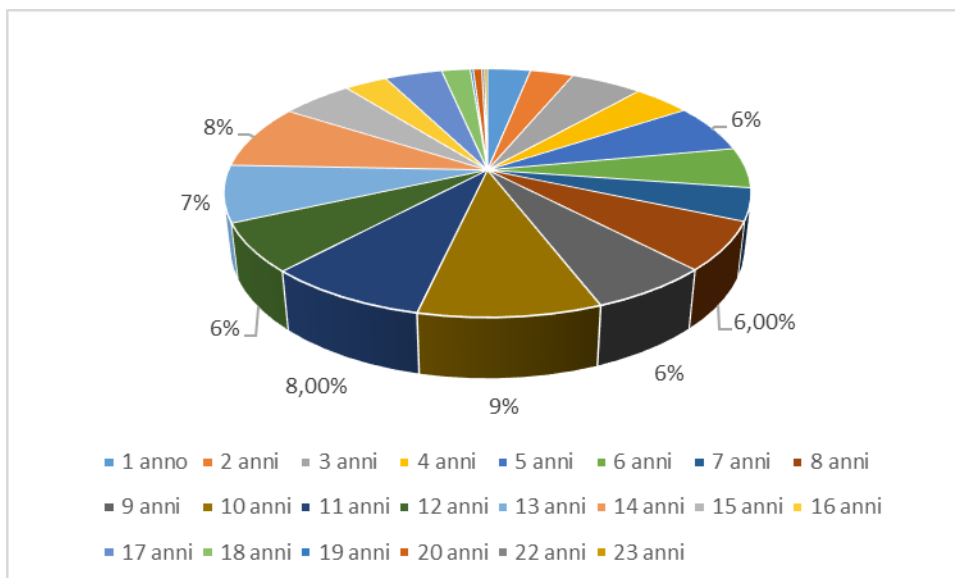


Grafico 9.13: Percentuale delle varie età dei soggetti affetti da CKD.

### 9.2.2 Suddivisione dei pazienti seguendo la classificazione IRIS

Dei 492 gatti presi in esame per lo studio delle alterazioni del sodio e potassio in corso di CKD: 312 (63%) sono risultati appartenere allo stadio IRIS II, 76 (16%) allo stadio III e 104 (21%) allo stadio IV (grafico 9.14).

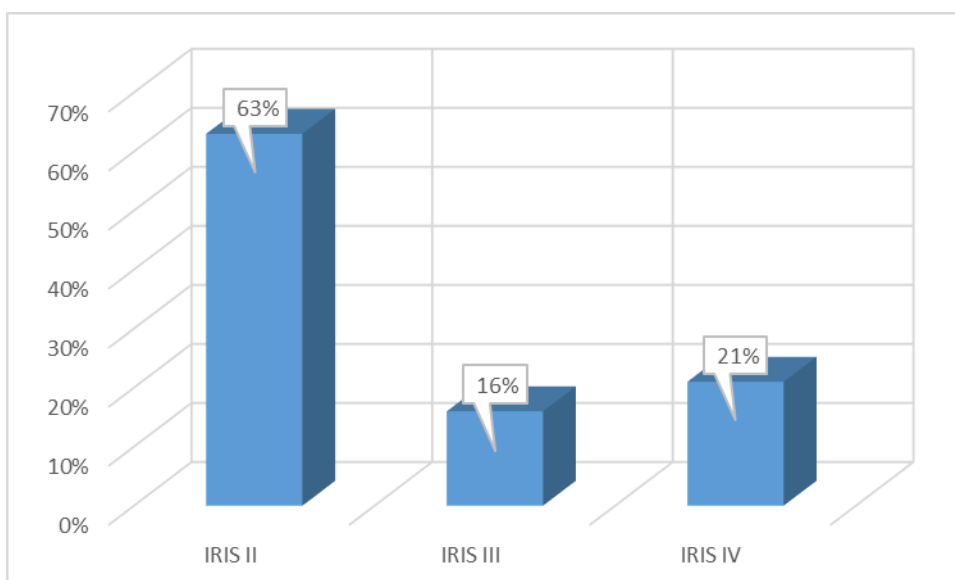


Grafico 9.14: Percentuale dei pazienti felini affetti da CKD nei diversi stadi IRIS.

### 9.2.3 Analisi statistiche

#### Sodio

La popolazione di gatti presa in considerazione per lo studio è stata collocata in tre dei quattro stadi IRIS dal momento che solo un paziente apparteneva allo stadio I. Avendo ottenuto tramite test di normalità *D'Agostino & Pearson* che i dati non sono distribuiti normalmente, è stato deciso di utilizzare un test non parametrico per valutare se esiste una differenza statisticamente significativa fra i valori delle mediane della concentrazione plasmatica di sodio all'interno dei tre stadi IRIS (tabella 9.14).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,0049
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	**
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	10,64

Tabella 9.14: Kruskal-Wallis test per confrontare i valori delle mediane del sodio nei diversi stadi IRIS ( $P=0,0049$ ).

Come mostrato in tabella, la differenza tra i valori delle mediane esiste ( $P=0,0049$ ) e, di conseguenza, è stato applicato il post test *Dunn's multiple comparison* per confrontare fra loro i diversi stadi IRIS (tabella 9.15 e grafico 9.15). Sono risultati avere una differenza statisticamente significativa nei valori delle mediane del sodio: lo stadio IRIS II con il III e lo stadio IRIS III con il IV.

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	<b>Mean rank diff,</b>	<b>Significant?</b>	<b>Summary</b>
Na IRIS 2 vs. Na IRIS 3	-2,304	No	ns
Na IRIS 2 vs. Na IRIS 4	50,67	Yes	**
Na IRIS 3 vs. Na IRIS 4	52,97	Yes	*

Tabella 9.15: Dunn's multiple comparison test.

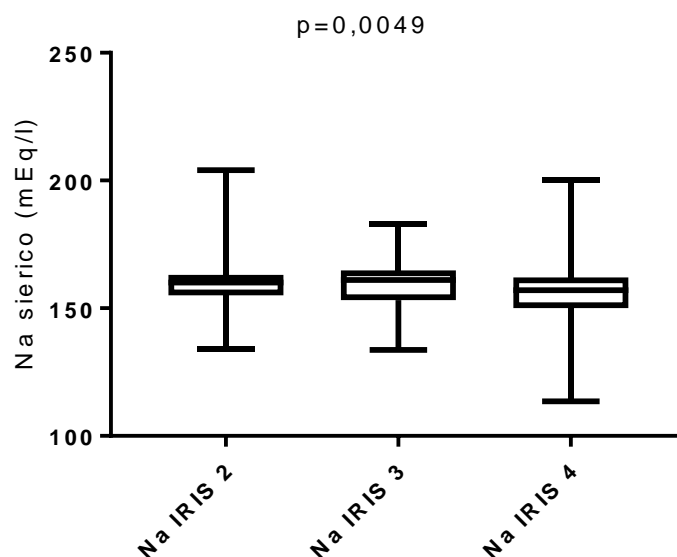


Grafico 9.15: Tests effettuati per valutare se le differenze fra le mediane dei valori sono statisticamente significative (P=0,0049).

Il passo successivo è stato effettuare un test del  $\chi^2$  per valutare le variazioni del numero dei soggetti ipo, normo e ipernatremici all'interno dei 3 stadi IRIS. Quest'ultimo è risultato statisticamente significativo con un P=0,0448 (tabella 9.16, 9.17 e grafico 9.16).

	Iponatremia	Normonatremia	Ipernatremia
IRIS II	18%	50%	32%
IRIS III	25%	36%	39%
IRIS IV	32%	44%	24%

Tabella 9.16: Percentuale dei soggetti affetti da iponatremia, normonatremia, ipernatremia.

P value and statistical significance	
Test Chi-square	
Chi-square, df	9,755, 4
P value	0,0448
P value summary	*
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.17: test del  $\chi^2$  per valutare la prevalenza dei pazienti ipo, normo e ipernatremici.

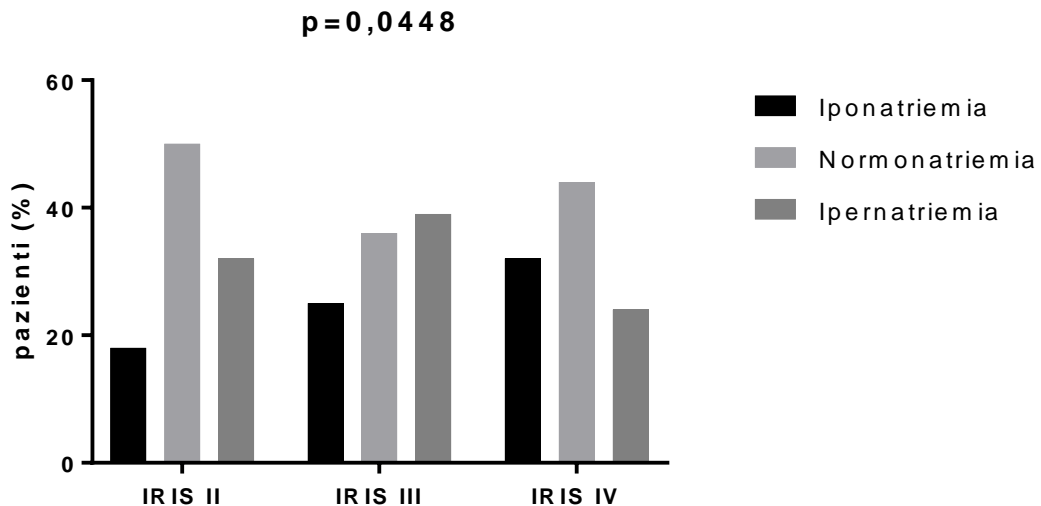


Grafico 9.16: Variazione delle percentuali dei soggetti ipo, normo e ipernatremici nei tre stadi IRIS in esame.

Dal grafico si è riscontrato che tendono ad aumentare i pazienti affetti da iponatremia, gradualmente con il progredire della patologia. In letteratura, come per il cane, è riportato che in corso di CKD il sodio può risultare normale, aumentato o diminuito. (32) Si è ipotizzato che questa tendenza all'aumento dei pazienti iponatremici possa essere dovuta al fatto che il rene tende a perdere più soluti con la poliuria mentre, negli stadi finali, la ritenzione idrica diluisce il sodio circolante facendo comparire iponatremia (iponatremia ipervolemica da polidipsia non compensata). Ricordiamo che i gatti possono rimanere stabili per anni e mostrare i segni della malattia tardivamente (37) e questo potrebbe spiegare la prevalenza netta di gatti normonatremici nello stadio II. Il maggior numero di pazienti ipernatremici, invece, rispetto a quelli iponatremici negli stadi II e III potrebbe essere dovuto alle perdite ipotoniche a cui è sottoposto il rene a causa della ridotta capacità di concentrare le urine (32) (45) e potrebbe, inoltre, essere conseguenza del grado di disidratazione a cui sono soggetti gli animali affetti da questa patologia.

## **Potassio**

Per controllare se c'è differenza statisticamente significativa fra le mediane delle concentrazioni ematiche di potassio è stato utilizzato il test non parametrico di *Kruskal-Wallis* (tabella 9.18); il quale ha dimostrato che tale differenza esiste con un

P=0,0008.

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,0008
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	***
Do the medians vary signif. (P < 0.05)?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	14,38

Tabella 9.18: Esiste una differenza statisticamente significativa fra le mediane dei valori di potassio nei tre stadi IRIS in esame.

Considerato il risultato del precedente test, è stato anche controllato se esiste differenza significativa tra i gradi medi dei valori di potassio nei vari stadi IRIS (tabella 9.19 e grafico 9.17).

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	<b>Mean rank diff,</b>	<b>Significant?</b>	<b>Summary</b>
K IRIS 2 vs. K IRIS 3	12,3	No	ns
K IRIS 2 vs. K IRIS 4	-56,13	Yes	**
K IRIS 3 vs. K IRIS 4	-68,43	Yes	**

Tabella 9.19: *Dunn's test* per confrontare i vari stadi IRIS fra di loro.

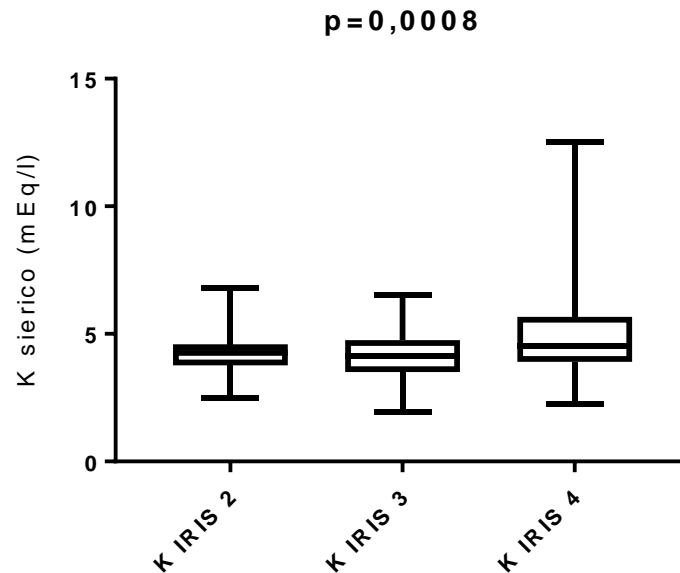


Grafico 9.17: Kruskal-Wallis e Dunn's test (P=0,0008).

Come dimostrato in tabella, e nel grafico, esiste una differenza statisticamente

significativa fra il gruppo IRIS II e III e il gruppo IRIS III e IV.

	Ipokaliemia	Normokaliemia	Iperkaliemia
IRIS II	14%	84%	2%
IRIS III	28%	69%	3%
IRIS IV	16%	60%	24%

Tabella 9.20: percentuale dei soggetti ipo, normo e iperkaliemici nei tre stadi IRIS.

P value and statistical significance	
Test Chi-square	
Chi-square, df	42, 4
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.21: test  $\chi^2$  per valutare se i pazienti ipo, normo e iperkaliemici variano in maniera statisticamente significativi negli stadi IRIS in esame (P<0,0001).

Nelle tabelle 9.20 e 9.21 si vede come la percentuale dei pazienti affetti da ipokaliemia, normokaliemia o iperkaliemia vari all'interno dei tre stadi IRIS e come questa variazione sia statisticamente significativa con un P<0,0001. Nel grafico 9.18, invece, viene mostrato come la percentuale di questi soggetti vari all'interno di ognuno degli stadi IRIS.

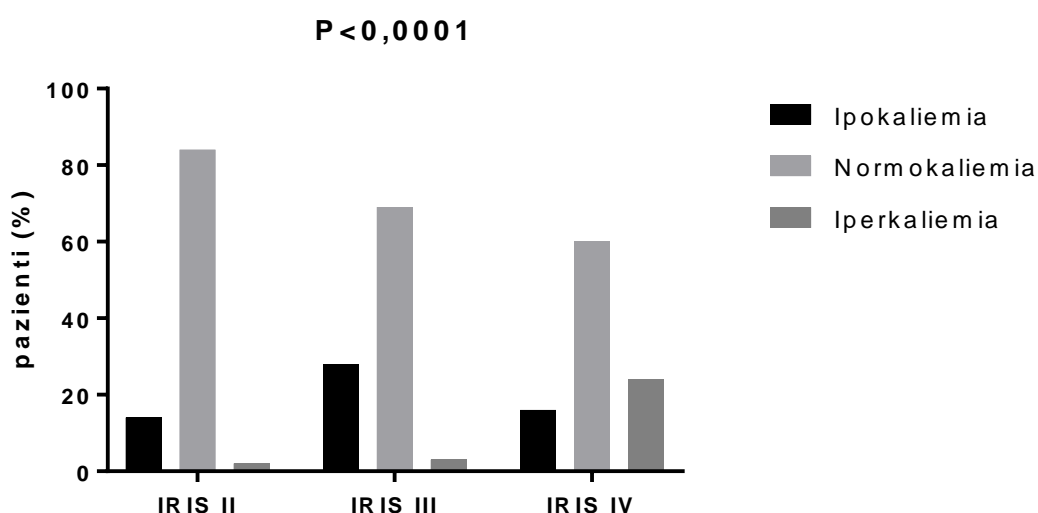


Grafico 9.18: variazioni percentuali dei pazienti nei vari stadi IRIS (P<0,0001).

Dallo studio del grafico 9.14 si nota come il numero dei pazienti, con una concentrazione sierica di potassio nel range fisiologico stabilito dal laboratorio di analisi, tendano a diminuire mentre aumentano i soggetti affetti da concentrazioni di K oltre la norma. In letteratura è riportato che l'ipokaliemia nel gatto è più frequente rispetto al cane (circa il 30%), e che questa si presenta maggiormente negli stadi IRIS II e III. (32) (37) L'aumento della prevalenza della condizione di iperkaliemia potrebbe essere dovuto al fatto che, con l'avanzare della patologia, i reni perdono la capacità di eliminare il potassio, la riduzione del flusso urinario per diminuita produzione impedisce al tubulo di secernere il catione nel lume tubulare e al fatto che negli stadi avanzati della patologia il soggetto può andare incontro ad acidosi metabolica. In questa condizione sussiste uno scambio degli ioni idrogeno in circolo con il potassio all'interno della cellula aggravando l'iperkaliemia. (32) La tendenza alla riduzione dei pazienti normokaliemici con il progredire della malattia, invece, potrebbe essere dovuta al fatto che il gatto pare riesca a mantenere una funzionalità renale stabile, per anni, in corso di CKD (37), portando meno frequentemente alla comparsa di squilibri elettrolitici. Nello stadio III i pazienti ipokaliemici sono risultati più numerosi rispetto agli altri stadi e questo potrebbe essere legato alle possibili perdite gastroenteriche e alla dieta iposodica che si riscontrano nei soggetti in questa fase. Tendono comunque sempre a prevalere i pazienti ipokaliemici rispetto agli iperkaliemici, ad eccezione dello stadio IV dove c'è un'inversione di prevalenza. Ciò potrebbe essere dovuto alla poliuria che incentiva la secrezione di potassio nel tubulo, soprattutto negli stadi iniziali.

### **Rapporto Na/K**

Applicando il test non parametrico *Kruskal-Wallis* sulla popolazione felina in esame, per valutare se esiste una differenza statisticamente significativa tra il rapporto Na/K nei tre stadi IRIS, è risultato che quest'ultima è presente con un valore di  $p=0,0004$ , come si può vedere in tabella 9.22.



<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,0004
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	***
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	15,8

Tabella 9.22: esiste differenza fra i rapporto Na/K nei vari stadi IRIS ( $P=0,0004$ ).

Per confrontare i vari stadi fra loro è stato effettuato il post test *Dunn's multiple comparison test* dal quale si nota come la differenza sia statisticamente significativa fra gli stadi: IRIS II e IV e IRIS III e IV (tabella 9.23 e grafico 9.19).

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	<b>Mean rank diff.</b>	<b>Significant?</b>	<b>Summary</b>
Na/K IRIS 2 vs. Na/K IRIS 3	-4,442	No	ns
Na/K IRIS 2 vs. Na/K IRIS 4	61,41	Yes	***
Na/K IRIS 3 vs. Na/K IRIS 4	65,85	Yes	**

Tabella 9.23: Dunn's multiple comparison test per confrontare i tre stadi IRIS in esame fra di loro.

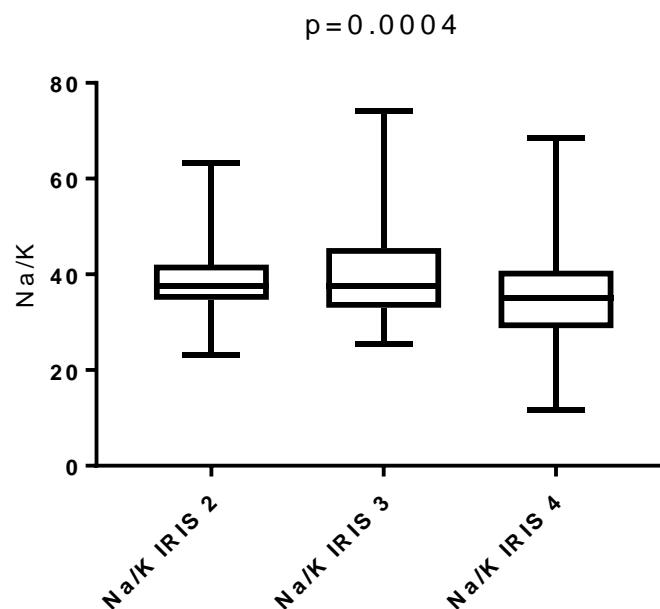


Grafico 9.19: Esistono differenze statisticamente significative fra i valori delle mediane del rapporto Na/K nei vari stadi IRIS e nel confronto fra gli stessi ( $P=0,0004$ ).

Come per gli altri casi, il passo successivo è stato quello di applicare ai gruppi in esame il test del  $\chi^2$  per vedere se i rapporti Na/K bassi, normali e alti, variano in maniera statisticamente significativa nei tre gruppi e per valutarne la prevalenza (tabella 9.24 e 9.25 e grafico 9.20). Il risultato prodotto è stato che esiste differenza fra i vari gruppi con un  $P < 0,0001$ .

	rapporto Na/K basso	rapporto Na/K normale	rapporto Na/K alto
IRIS II	1%	86%	13%
IRIS III	2%	72%	26%
IRIS IV	21%	66%	13%

Tabella 9.24: Percentuale dei pazienti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale o aumentato nei vari stadi IRIS.

P value and statistical significance	
Test Chi-square	
Chi-square, df	41,07, 4
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant ( $P < 0.05$ )?	Yes

Tabella 9.25: test del  $\chi^2$ .

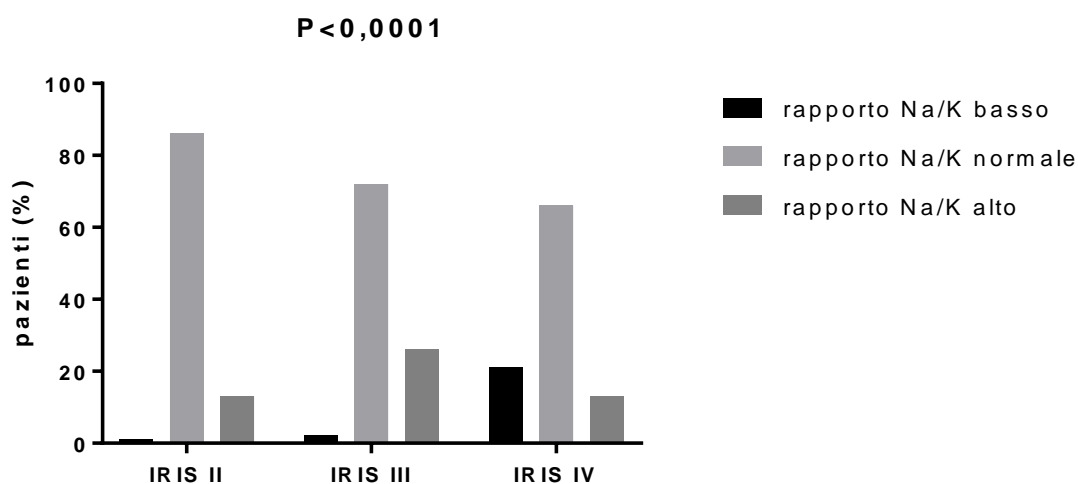


Grafico 9.20: prevalenza dei pazienti con rapporto sodio/potassio basso, normale o aumentato nei tre stadi IRIS in esame.

Come mostrato nel grafico sopra, per quanto riguarda il rapporto tra il sodio ematico e il potassio tendono a diminuire i soggetti con valori all'interno dei range di laboratorio mentre tendono ad aumentare i pazienti con rapporto basso. Questo

fenomeno può essere spiegato con il fatto che, con l'avanzare della patologia cronica, i pazienti iponatremici aumentano ma aumentano anche quelli iperkaliemici e, di conseguenza, il rapporto fra i due parametri risulta diminuire. Come già spiegato in precedenza, negli stadi avanzati tende a sussistere un'iponatremia ipervolemica mentre il potassio tende ad aumentare sia per la ritenzione che per la concomitante acidosi metabolica, che spinge questo catione all'esterno della cellula in cambio degli idrogenioni. (32) Interessante notare come negli stadi IRIS II e III prevalgano i pazienti con rapporto sodio/potassio aumentato rispetto a quelli con rapporto diminuito. Questo potrebbe riflettere l'andamento dei due elettroliti in questo stadio; tendono, difatti, a prevalere i pazienti ipernatremici e ipokaliemici.

## 9.3 Cani affetti da AKI

### 9.3.1 Segnalamento dei pazienti

Lo studio delle alterazioni di sodio, potassio e del loro rapporto in corso di AKI è stato eseguito su una popolazione di 116 cani. Di questi siamo venuti a conoscenza della razza di ognuno dei soggetti e le più rappresentate sono state: Meticcio (26%), Labrador (14%) e Pastore tedesco (11%).

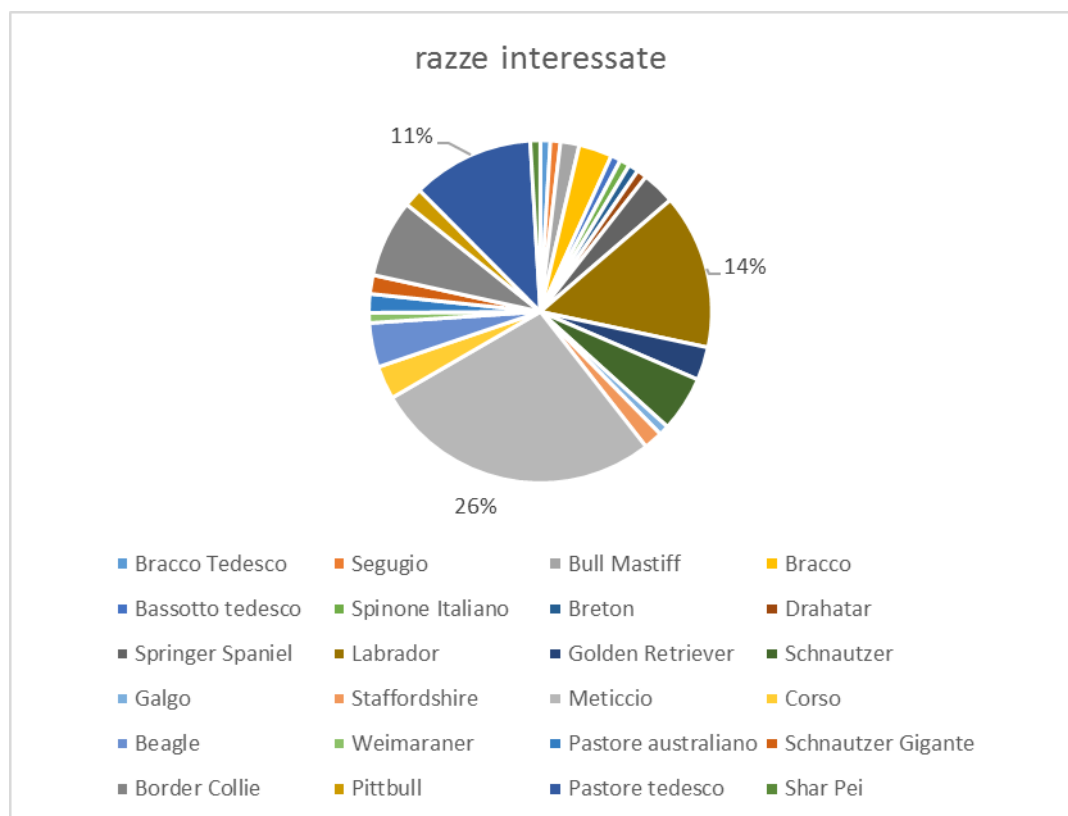


Grafico 9.21: Razze dei pazienti in studio.

In letteratura non è stato trovato niente che relazioni l'incidenza dell'AKI alla razza dei pazienti e si può ipotizzare che la maggior prevalenza di certe razze rispetto ad altre sia fortemente dipendente dall'esposizione a tossici, mancanza di profilassi vaccinale dei soggetti, dall'ambiente in cui vivono o dalla predisposizione a patologie.

Di 116 cani esaminati siamo venuti a conoscenza, invece, solo del sesso di 107 (92%) di cui: 76 erano maschi (71%) e 31 erano femmine (29%) (grafico 9.22).

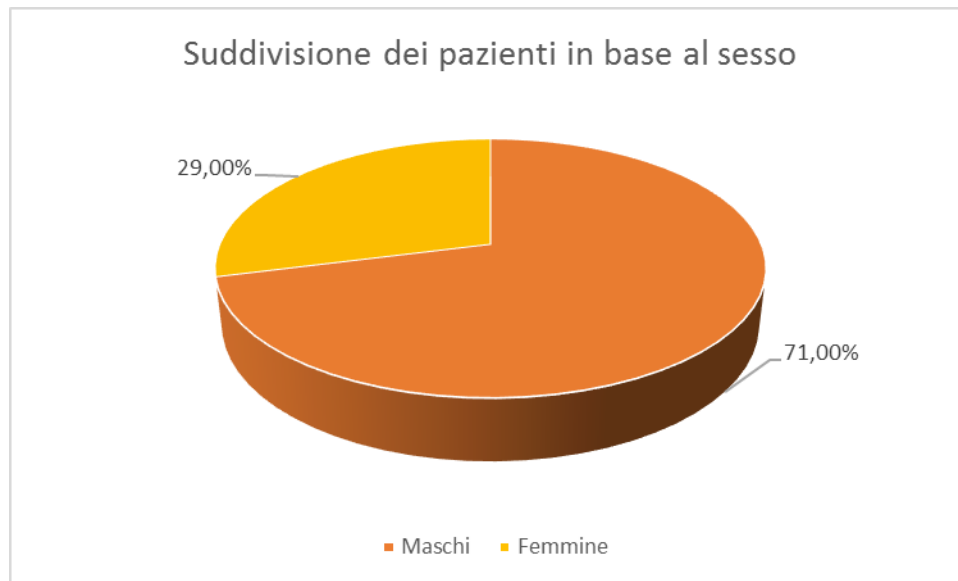


Grafico 9.22: Suddivisione dei pazienti affetti da AKI sulla base del sesso.

Per quanto riguarda l'età dei cani oggetto di studio, ne siamo a conoscenza stessa solo per 109 soggetti (94%) e le più interessate sono state: 7 anni (21%), 2 anni (17%) e 5 anni (17%) (grafico 9.23).

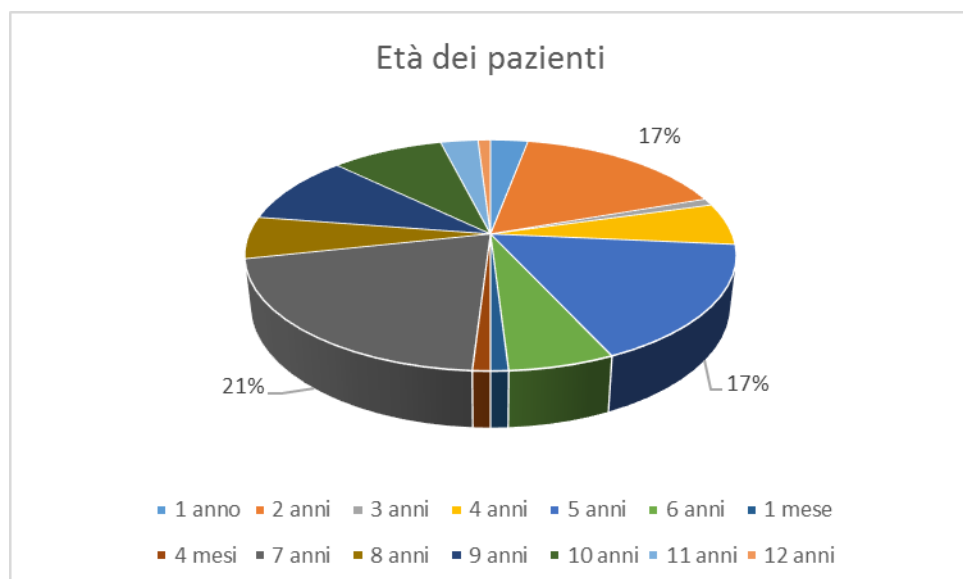


Grafico 9.23: Percentuale dei pazienti affetti da AKI nelle varie età.

Dallo studio del grafico si è riscontrato che non esiste una fascia di età nella quale i pazienti sono più predisposti a presentare l'AKI e questo rilievo si potrebbe spiegare con il fatto che la suddetta condizione comprende tutte le patologie renali acute le quali risultano innumerevoli e possono insorgere potenzialmente a qualsiasi età, così come l'ingestione di tossici o la contrazione di patologie infettive.

### 9.3.2 Suddivisione dei pazienti seguendo la classificazione IRIS

La società IRIS ha creato, da poco, cinque gruppi per classificare i pazienti affetti da AKI. Per quanto riguarda questo lavoro, data la frequente gravità clinica del paziente alla visita, è stato possibile suddividere i soggetti solamente nei gradi III, IV e V; le cui percentuali sono rispettivamente le seguenti: 9%, 58% e 33% (grafico 9.24).

La suddivisione è stata fatta sulla base dei valori di creatinina plasmatica anche se, ultimamente, sono in studio marcatori più attendibili per la classificazione, come: il NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), GGT urinaria e la KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1).

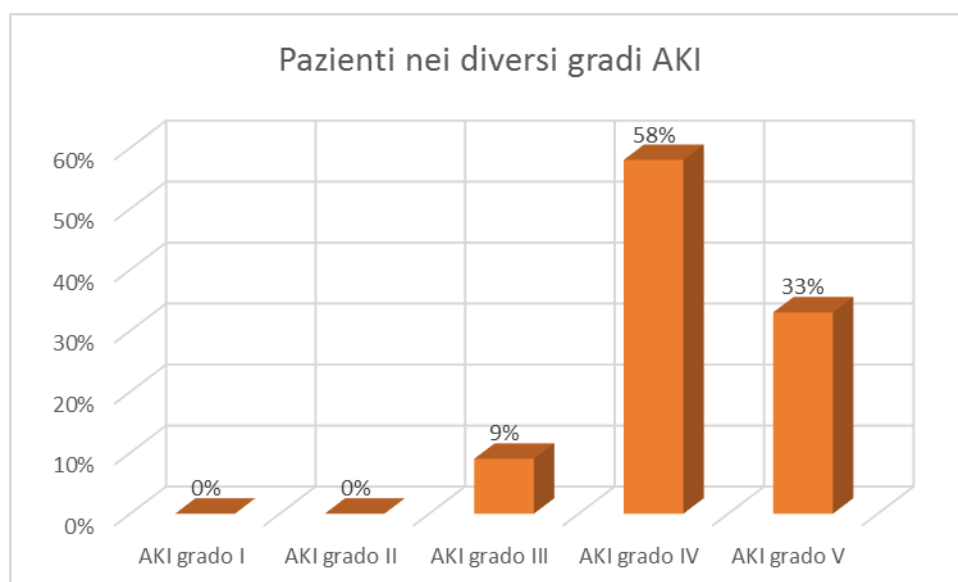


Grafico 9.24: Suddivisione dei soggetti in base alla gradazione IRIS per l'AKI.

Dal grafico si può vedere come i pazienti oggetto dello studio siano distribuiti dal grado III in poi e questo può essere dovuto sia alle gravi condizioni nelle quali si presentavano al momento della visita associati ad elevati valori di creatininemia, sia al fatto che la condizione di AKI può essere clinicamente impercettibile negli stadi iniziali per poi culminare con la necessità di una RRT. (Bellomo et al. 2004; Kellum et al. 2007b; Mehta et al. 2007; Kellum 2008)

### 9.3.3 Analisi statistiche

#### Sodio

Per analizzare la varianza è stato applicato, ai tre gruppi di dati per il sodio, il test di *Kruskal-Wallis* il quale ha mostrato che non esiste differenza statisticamente significativa tra le mediane dei suddetti:  $P=0,4474$  (tabella 9.26 e grafico 9.25).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,4474
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	ns
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	No
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	1,609

Tabella 9.26: I gruppi di dati non variano in maniera significativa ( $P=0,4474$ ).

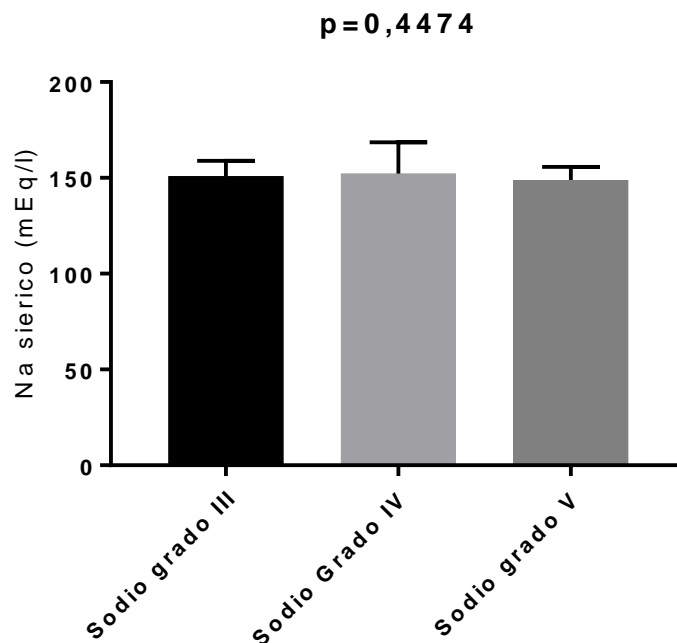


Grafico 9.25: *Kruskal-Wallis test* applicato ai valori del sodio sui tre gradi IRIS per l'AKI in esame ( $P=0,4474$ ).

Successivamente sono state calcolate le percentuali dei pazienti ipo, normo e ipernatremici nei gruppi in esame al fine di valutarne la prevalenza (tabella 9.27) ed è stato, su di essi, utilizzato il test di contingenza del  $\chi^2$  (tabella 9.28 e grafico 9.26).

	Iponatremia	Normonatremia	Ipernatremia
AKI III	10%	80%	10%
AKI IV	30%	49%	21%
AKI V	26%	59%	15%

Tabella 9.27: Percentuale dei soggetti ipo, normo e ipernatremici nei tre gradi in esame.

P value and statistical significance	
Test	Chi-square
Chi-square, df	22,13, 4
P value	0,0002
P value summary	***
One- or two-sided	NA
Statistically significant ( $P < 0.05$ )?	Yes

Tabella 9.28: Test del  $\chi^2$  ( $P=0,0002$ ).

Il test del  $\chi^2$  ha dimostrato che esiste una differenza statisticamente significativa

tra le percentuali dei soggetti iponatremici, normonatremici, ipernatremici nei tre gruppi IRIS AKI in esame con un  $p=0,0002$ .

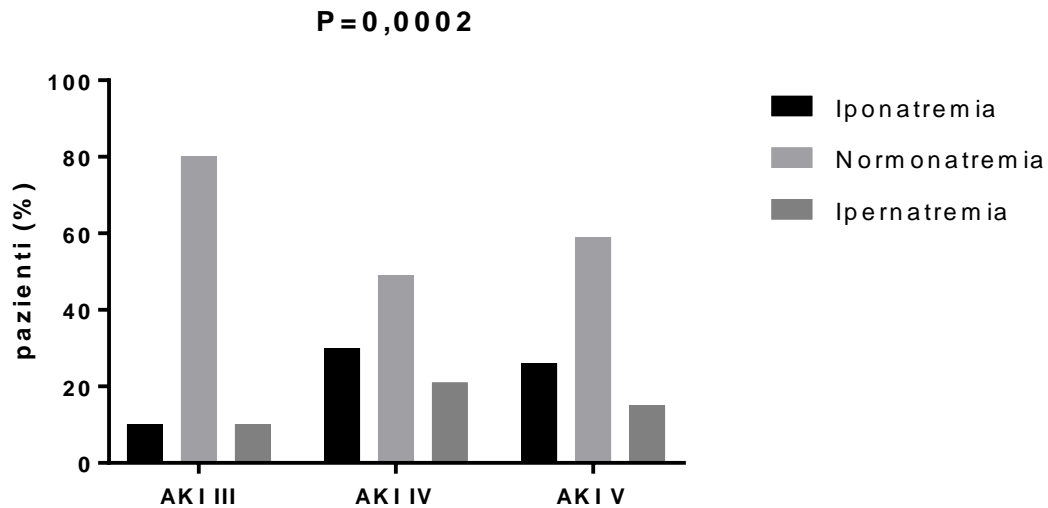


Grafico 9.26: Percentuale dei soggetti affetti da AKI in ipo, normo o ipernatremia.

Dallo studio del grafico si evince che, pur prevalendo in maniera preponderante la normonatremia, c'è una tendenza all'aumento dei pazienti iponatremici e ipernatremici contestualmente alla gravità dell'AKI con prevalenza comunque maggiore di quelli iponatremici. In letteratura è riportato che le disnatremie sono meno comuni in questa patologia. (7) Il nostro riscontro potrebbe essere dovuto alla ritenzione di liquidi che avviene nei pazienti oligurici e anurici, causando un'iponatremia ipervolemica e, nel caso dei pazienti ipernatremici, all'eccessiva ritenzione di sodio dovuta all'incapacità dei nefroni di eliminarlo; quest'ultimo caso si può riscontrare maggiormente in corso di AKI non oligurica dove è deficitaria la capacità del rene di concentrare l'urina con perdita di liquidi ipotonici. (12) Da ricordare che la concomitante presenza di vomito o l'utilizzo di diuretici possono alterare la stima della concentrazione ematica di sodio. L'iponatremia riscontrata in alcuni soggetti, specialmente nei gradi IV e V, potrebbe essere dovuta alla dieta iposodica somministrata loro attraverso il feeding tube. Inoltre i pazienti affetti da ipervolemia tendono ad essere ipertesi e l'eventuale concomitante iperparatiroidismo secondario renale può portare a depositi di calcio nei vasi e peggioramento dell'ipertensione. Di conseguenza l'organismo tende a limitare la secrezione di aldosterone e il sodio viene riassorbito in quantità minore. Un'ulteriore motivazione all'iponatremia potrebbe essere l'utilizzo nei pazienti dializzati di dialisati



a basso contenuto di sodio per correggere preventivamente questo elettrolita; tuttavia questo non è il caso dei pazienti in esame dal momento che le misurazioni sono state effettuate in condizione predialitica.

## **Potassio**

Anche ai dati riguardanti il potassio è stato applicato il test di analisi *Kruskal-Wallis*, al fine di valutare se c'è differenza statisticamente significativa tra le mediane dei valori di questo elettrolita all'interno dei vari gradi IRIS (tabella 9.29 e grafico 9.27). Dai risultati mostrati in tabella si nota che tale differenza esiste ( $P=0,0267$ ).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,0267
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	*
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	7,249

Tabella 9.29: Esiste una differenza statisticamente significativa fra le mediane ( $P=0,0267$ ).

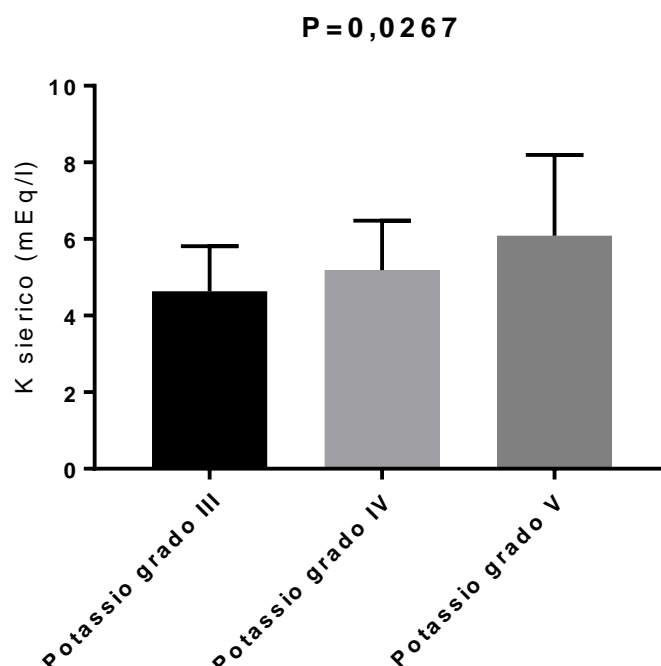


Grafico 9.27: test di Kruskal-Wallis applicato al potassio nei pazienti con AKI.

Dal momento che esiste significatività, ai gruppi in esame è stato applicato un posto test (*Dunn's multiple comparison test*) per confrontare i ranghi medi fra loro. In tabella 9.30 viene mostrato come ci sia differenza statisticamente significativa solamente fra il grado III e il grado V.

Dunn's multiple comparisons test	Mean rank diff,	Significant?	Summary
Potassio grado III vs. Potassio grado IV	-16,1	No	ns
Potassio grado III vs. Potassio grado V	-29,15	Yes	*
Potassio grado IV vs. Potassio grado V	-13,05	No	ns

Tabella 9.30: Esiste significatività tra il grado III e il grado V.

Come per il sodio, anche i dati relativi al potassio sono stati estrapolati in percentuale per vedere la prevalenza dei soggetti ipokaliemici, con kaliemia normale e iperkaliemici nei tre gradi IRIS in esame (tabella 9.31).

	Ipokaliemia	Normokaliemia	Iperkaliemia
<b>AKI III</b>	30%	60%	10%
<b>AKI IV</b>	18%	48%	34%
<b>AKI V</b>	5%	46%	49%

Tabella 9.31: Percentuale di ipo, normo e iperkaliemici nei diversi gradi IRIS.

Al fine di confrontare la prevalenza dei soggetti ipo, normo e iperkaliemici nei vari gradi IRIS, è stato applicato il test di contingenza del  $\chi^2$  (tabella 9.32 e grafico 9.28).

P value and statistical significance	
Test	Chi-square
Chi-square, df	44,9, 4
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.32: test del  $\chi^2$ .

I soggetti ipokaliemici, con kaliemia normale e iperkaliemici variano in maniera statisticamente significativa all'interno dei tre gradi IRIS (P < 0,0001).

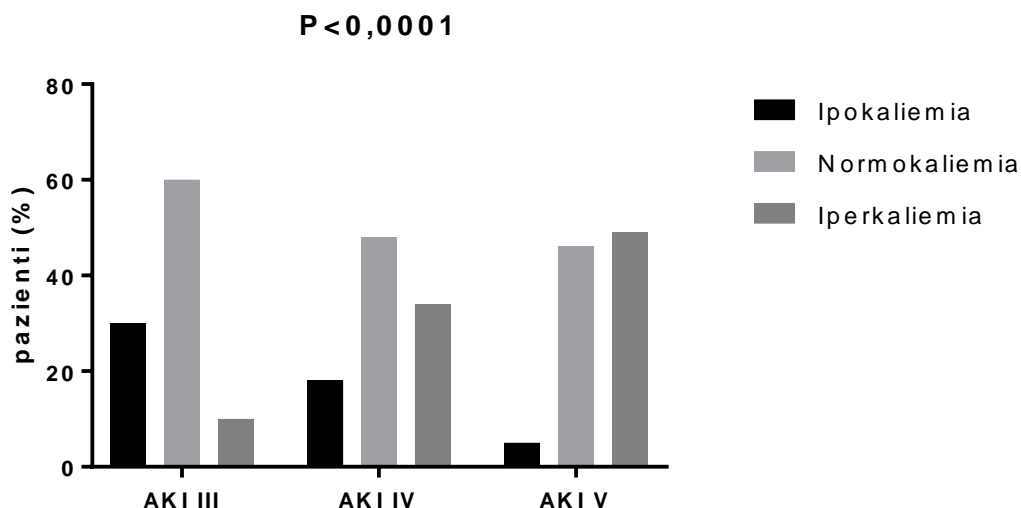


Grafico 9.29: Prevalenza dei pazienti all'interno dei gradi IRIS.

Dallo studio del grafico si nota che dal grado III al grado V tendono a diminuire i pazienti ipokaliemici e con valori sierici di potassio normali, mentre tendono ad aumentare i soggetti iperkaliemici. Questo risultato trova riscontro in letteratura veterinaria dove viene spiegato che, tipicamente, il potassio aumenta in proporzione allo stadio dell'AKI e tende ad essere più elevato nei pazienti in tipologia anurica o con ostruzione urinaria. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto al fatto che, in corso di AKI e in dipendenza della causa scatenante, si riscontra un'inadeguato apporto ematico al rene, un'inadeguata capacità filtratoria dello stesso e un inadeguato apporto di ultrafiltrato al tubulo. (7) Ciò determina, da un lato, la ritenzione di potassio che fatica a essere secreto nel tubulo e, dall'altro, un'inadeguata eliminazione di sodio e acqua con conseguente alterazione dell'eliminazione del potassio sempre a livello tubulare. (32) Da ricordare che la concentrazione sierica di potassio è influenzata oltre che dalle conseguenze della patologia, anche dalla causa che l'ha indotta e da eventuali terapie di supporto.

## **Rapporto Na/K**

Per valutare se le mediane dei dati relativi al rapporto sodio/potassio nei pazienti in esame differiscono in maniera statisticamente significativa nei gradi IRIS, è stato eseguito il test non parametrico *Kruskal-Wallis* (tabella 9.33 e grafico 9.30).

<b>Kruskal-Wallis test</b>	
P value	0,0169
Exact or approximate P value?	Approximate
P value summary	*
Do the medians vary signif. ( $P < 0.05$ )?	Yes
Number of groups	3
Kruskal-Wallis statistic	8,155

Tabella 9.33: Kruskal-Wallis test.

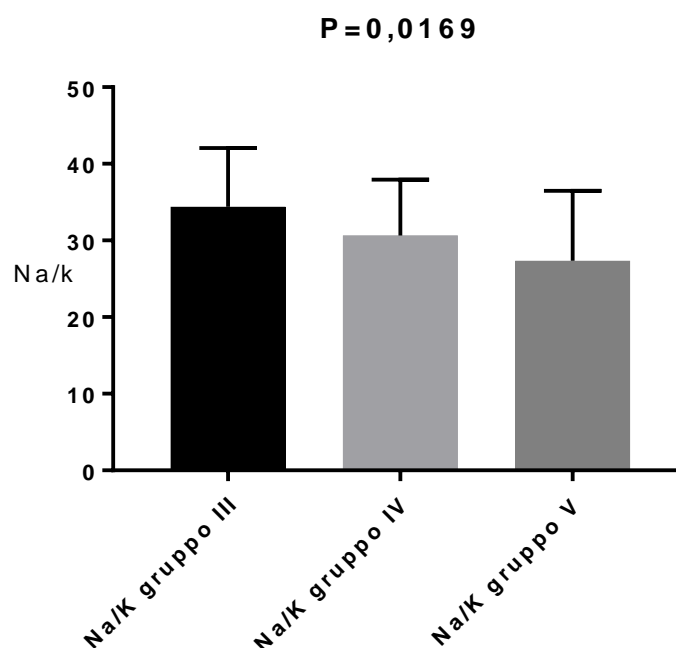


Grafico 9.30: Test di Kruskal-Wallis applicato al rapporto Na/K.

Dalla tabelle e dal grafico sopra riportati si nota che esiste una differenza statisticamente significativa tra le mediane dei rapporti Na/K dei pazienti nei vari gradi IRIS ( $P=0,0169$ ).

Per confrontare i ranghi medi dei gradi in esame e verificare se esiste differenza significativa in questo confronto, è stato utilizzato il *Dunn's multiple comparison test*, il quale ha dimostrato che esiste differenza fra il grado III e il V (tabella 9.34).

<b>Dunn's multiple comparisons test</b>	Mean rank diff,	Significant?	Summary
Na/K gruppo III vs. Na/K gruppo IV	18,15	No	ns
Na/K gruppo III vs. Na/K gruppo V	31,43	Yes	*
Na/K gruppo IV vs. Na/K gruppo V	13,29	No	ns

Tabella 9.34: Comparazione fra i vari gradi IRIS per l'AKI in esame.

Il passo successivo è stato studiare la prevalenza dei soggetti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale o aumentato nei tre gradi IRIS in esame (tabella 9.35) e applicarvi il test di contingenza ( $\chi^2$ ) per vedere come le percentuali varino nei diversi gradi dell'AKI (9.36 e grafico 9.31).

	Na/K Basso	Na/K Normale	Na/K Alto
<b>AKI III</b>	10%	80%	10%
<b>AKI IV</b>	31%	61%	8%
<b>AKI V</b>	49%	41%	10%

Tabella 9.35: Prevalenza dei soggetti con rapporto Na/K basso, normale o alto nei tre gradi IRIS in esame.

<b>P value and statistical significance</b>	
<b>Test</b>	<b>Chi-square</b>
Chi-square, df	38,22, 4
P value	<0,0001
P value summary	****
One- or two-sided	NA
Statistically significant (P < 0.05)?	Yes

Tabella 9.36: Test del  $\chi^2$  (P<0,0001).

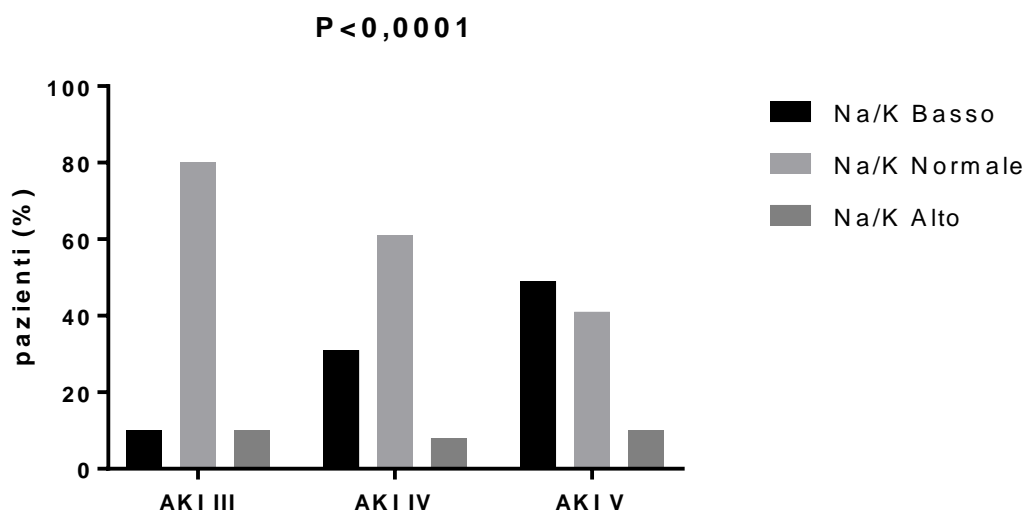


Grafico 9.31: Prevalenza dei pazienti con rapporto sodio/potassio diminuito, normale e aumentato nei diversi gradi IRIS.

Lo studio del grafico evidenzia una tendenza significativa alla diminuzione del numero di soggetti con rapporto Na/K normale, con l'aumentare dello stadio di gravità della patologia, mentre tendono ad aumentare i soggetti con rapporto basso. Questo

riscontro potrebbe essere dovuto al fatto che nei gradi più alti e gravi di AKI il sodio tende a essere sotto il range fisiologico a causa della ritenzione di liquidi negli stati oligurici e anurici, mentre il potassio tende ad aumentare a causa della ridotta filtrazione e del ridotto apporto di sodio e acqua al tubulo distale.

## CAPITOLO 10

### CONCLUSIONI

Il presente studio, applicato a un'ampia popolazione di pazienti sia canini che felini, sembra dimostrare che esistono alterazioni significative dei valori del sodio, del potassio in corso di queste due patologie.

Nello specifico, per la CKD, in entrambe le specie, sono state ottenute alterazioni significative sia delle concentrazioni seriche di sodio che di quelle di potassio, nei vari stadi IRIS. Il sodio tende a essere al di sotto del range di laboratorio nella maggior parte dei pazienti in stadio IRIS I per poi aumentare nello stadio II, dove prevalgono i pazienti normonatremici, e ridursi nuovamente e gradualmente fino allo stadio IV, dove i soggetti affetti da iponatremia superano in percentuale quelli affetti da ipernatremia. Riguardo al potassio, è stato riscontrato un graduale aumento del numero di pazienti iperkaliemici con l'avanzare della patologia mentre, nel gatto, in tutti gli stadi eccetto il quarto, è prevalsa l'ipokaliemia rispetto all'iperkaliemia. Quanto estrapolato trova un riscontro simile in letteratura umana dove, in uno studio, è stato visto che l'iponatremia prevale sull'ipernatremia a tutti gli stadi della CKD, seppure, con l'avanzare della patologia, aumentino i pazienti ipernatremici (30). In letteratura veterinaria, invece, viene confermato quanto riscontrato in questo studio ad eccezione del fatto che, nel cane, l'ipokaliemia non è un riscontro frequente in corso di patologia renale cronica. (32) (45). Delle ipotesi per spiegare le discrete percentuali di pazienti ipokaliemici, qui trovate nello stadio I, potrebbero essere: la correlazione fra le alterazioni del potassio e le diete somministrate ai pazienti e il grado di poliuria presente.

Nei pazienti di specie canina affetti da AKI le concentrazioni seriche di sodio non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei vari gradi di malattia. Tuttavia è risultata una differenza statisticamente significativa nella variazione delle percentuali dei soggetti ipo, normo o ipernatremici ai vari stadi di AKI. In letteratura veterinaria è riportato che le disnatremie sono meno comuni in questa patologia. (7) Lo studio del potassio, invece, ha evidenziato che esistono alterazioni significative nelle concentrazioni ematiche di questo catione e che tende ad aumentare il numero di pazienti iperkaliemici con l'aggravarsi della patologia. I risultati ottenuti trovano riscontro con quanto affermato in letteratura soprattutto se il paziente si trova in condizione di oliguria o di anuria. (32) (7)

# BIBLIOGRAFIA

1. Bartges. Joseph W. *Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats* Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Volume 42, Issue 4, July 2012, Pages 669–692.
2. Bateman S. *Disorders of Magnesium: Magnesium Deficit and Excess*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 212-230.
3. Benitah N. *Electrolyte Disorders Sodium (Hyper/Hyponatremia)*. In: Ettinger SJ, Feldman EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. VII ed. St. Louis:Saunders Elsevier, 2010, pp. 299-303.
4. Brown SA. *Management of chronic kidney disease*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 223-230.
5. Brown S. *Physiology of the Kidneys*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 10-17.
6. Clarkson CE, Fletcher TF. *Anatomy of the kidney and proximal ureter*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 3-9.
7. Cowgill LD, Langston C. *Acute Kidney Insufficiency*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 472-523.
8. Csaba P. Kovesdy Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease Csaba P. Kovesdy. Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 891–898.
9. De Morais HA, Biondo AW. *Disorders of Chloride: Hyperchloremia and Hypochloremia*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 80-91
10. DiBartola SP, Willard MD. *Disorders of Phosphorus: Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 195-211.
11. DiBartola SP., De Morais HA. *Disorders of Potassium: Hypokaliemia and*



- Hyperkalemia*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 92-119
12. DiBartola SP. *Disorders of Sodium and Water: Hypernatremia and Hyponatremia*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 45-79
  13. DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 26-44
  14. S.W. Dow, M.J. Fettman, R.A. LeCouteur, *et al*. Potassium depletion in cats: renal and dietary influences J Am Vet Med Assoc, 191 (1987), pp. 1569–1575
  15. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 1-19.
  16. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 20-34.
  17. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 1-18, 36-75.
  18. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 77-103.
  19. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp.104-130.
  20. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 131-145.
  21. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp.146-171.
  22. Eaton D.C, Pooler J.P. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY. VIII ed. McGraw-Hill Education, 2013, pp. 172-186.
  23. Elliot J, Grauer GF. *Proteinuria*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 69-78.
  24. Elliot J. *Staging chronic kidney disease*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 159-166.
  25. Feldman EC, Church DB. *Electrolyte Disorders*. In: Ettinger SJ, Feldman EC.

- TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. VII ed. St. Louis:Saunders Elsevier, 2010, pp. 303-307.
26. Heiene R, Lefebvre HP. *Assessment of renal function*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 117-125.
  27. K.L. Hughes, M.R. Slater, S. Geller, *et al.* Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats Prev Vet Med, 55 (2002), pp. 1–15.
  28. Szu-Chun Hung, MD, Yi-Shin Lai, MS, Ko-Lin Kuo, MD, PhD, and Der-Cherng Tarng, MD, PhD Volume Overload and Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Clinical Observational and Animal Studies J Am Heart Assoc. 2015 May; 4(5): e001918. Published online 2015 May 5.
  29. Jaffè M., Z. Physiol. Chem., 10:391 (1886)
  30. Csaba P. Kovesdy. Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 891–898.
  31. Langston C. *Acute Uremia*. In: Ettinger SJ, Feldman EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. VII ed. St. Louis:Saunders Elsevier, 2010, pp. 1969-1985.
  32. Langston C. *Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Renal Failure* In: FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 544-554.
  33. I. Lippi, V. Meucci, G. Guidi, G. Soldani, Valutazione della velocità di filtrazione glomerulare mediante clearance plasmatica dello ioexolo nel cane: confronto tra metodi semplificati, *Veterinaria*. 1: 53-60, Feb 2008
  34. V. Meucci, G. Guidi, P. Melanie, G. Breggi, I. Lippi, A limited sampling, simple, and useful method for determination of glomerular filtration rate in cats by using a new accurate HPLC method to measure iohexol plasmatic concentrations. *Journal of Veterinary Medicine*. pp1-11, Sep. 2013
  35. Pelagalli GV, Botte V. ANATOMIA VETERINARIA SISTEMICA E COMPARATA. III ed. Milano:Edi-Ermes, 1999, pp.376-394.
  36. Polzin DJ. *Chronic Kidney Disease*. In: Ettinger SJ, Feldman EC. TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. VII ed. St. Louis:Saunders Elsevier, 2010, pp. 1990-2020.
  37. Polzin DJ. *Chronic Kidney Disease*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY

- AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 433-471.
38. Polzin DJ. *Sodium disorders*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 619-624.
  39. Rozanski E. *Magnesium disorders*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 656-659.
  40. Schenck DA, Chew DJ, Nagode LA, Rosol TJ. *Disorders of Calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia*. In: DiBartola SP. FLUID, ELECTROLYTE, AND ACID-BASE DISORDERS IN SMALL ANIMAL PRACTICE. IV ed. St. Louis:Elsevier Saunders, 2012, pp. 120-194.
  41. Margie A. Scherk, Dottie P. Laflamme Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4 : The Con View Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Volume 46, Issue 6, November 2016, Pages 1067–1094.
  42. Syed Raza Shah,<sup>1</sup> Sameer Altaf Tunio,<sup>2</sup> Mohammad Hussham Arshad,<sup>2</sup> Zorays Moazzam,<sup>3</sup> Komal Noorani,<sup>3</sup> Anushe Mohsin Feroze,<sup>3</sup> Maham Shafquat,<sup>3</sup> Huma Syed Hussain,<sup>3</sup> and Syed Ali Hyder Jeoffrey<sup>4</sup> Acute Kidney Injury Recognition and Management: A Review of the Literature and Current Evidence Glob J Health Sci. 2016 May; 8(5): 120–124. Published online 2015 Sep 17.
  43. Sotirakopoulos AJ, Ross SJ. *Potassium disorders*. In: Bartges J, Polzin DJ. NEPHROLOGY AND UROLOGY OF SMALL ANIMALS. Wiley-Blackwell, 2011, pp. 625-637.
  44. Squires RA. *Uraemia*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 54-68.
  45. Syme HM. *Polyuria and polydipsia*. In: Elliot J, Grauer GF. BSAVA MANUAL OF CANINE AND FELINE NEPHROLOGY AND UROLOGY. II ed. BSAVA, 2007, pp. 8-25.
  46. [www.iris-kidney.com/about/index.html](http://www.iris-kidney.com/about/index.html)
  47. [www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html](http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html)
  48. [www.iris-kidney.com/pdf/grading-of-acute-kidney-injury.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/grading-of-acute-kidney-injury.pdf)
  49. [www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf)
  50. Yuichiro Ueda, Susumu Ookawara,\* Kiyonori Ito, Haruhisa Miyazawa, Yoshio Kaku, Taro Hoshino, Kaoru Tabei, and Yoshiyuki Morishita Changes in urinary potassium excretion in patients with chronic kidney disease Kidney Res Clin Pract.

2016 Jun; 35(2): 78–83. Published online 2016 Feb  
27. doi: 10.1016/j.krcp.2016.02.001 PMCID: PMC4919657

# RINGRAZIAMENTI

## *Ringrazio*

La professoressa Grazia Guidi per la pazienza, la comprensione che ha dimostrato nei miei confronti in tutti questi anni e per il bagaglio di conoscenze e di esperienza che ha messo a disposizione.

La dottoressa Ilaria Lippi per la dedizione, la passione e la professionalità che ogni giorno dedica al suo lavoro.

La mia famiglia per essermi sempre stata vicina in questi anni difficili, per non aver mai smesso di credere in me e per avermi permesso di raggiungere questo risultato.

Anita per avermi ascoltato e guidato. È grazie a te se oggi sono qui a coronare il mio sogno.